

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Алибеков Магомедали Магомедрасулович

**Озоно-магнитотерапия в комплексном лечении хронического
инфекционного простатита**

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Катибов Магомед Исламбегович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Вопросы терминологии, эпидемиологии и классификации хронического простатита	13
1.2. Этиология и патогенез хронического бактериального простатита	14
1.3. Методы диагностики хронического бактериального простатита	17
1.4. Методы лечения хронического бактериального простатита	18
1.4.1. Пероральная антимикробная терапия	18
1.4.2. Местная интрапростатическая антимикробная терапия	23
1.4.3. Хроническая антибиотикопрофилактика	24
1.4.4. Бактериофаготерапия	25
1.4.5. Другие классы лекарственных средств	27
1.4.6. Немедикаментозные методы лечения	30
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2. Методы диагностики	41
2.3. Методы лечения	47
2.4. Методы статистической обработки данных	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ	55
3.1. Возраст	55
3.2. Анамнез заболевания и сопутствующие заболевания	56

3.3. Клинические симптомы	58
3.4. Результаты использования специальных опросников	63
3.5. Пальцевое ректальное исследование	65
3.6. Лабораторные исследования	67
3.7. Данные УЗИ и урофлоуметрии	69
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	72
4.1. Динамика показателей специальных опросников	72
4.2. Изменения данных инструментальных методов обследования	81
4.3. Изменения лабораторных показателей простатического секрета	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронический простатит (ХП) является широко распространенным заболеванием с множеством нерешенных вопросов. Симптомы, характерные для ХП, хотя бы один раз в жизни проявляются примерно у 35–50% мужчин, а его рецидивирующее течение встречается у 2–16% представителей всей мужской популяции и почти у 50% пожилых пациентов [97; 106; 151; 195; 209]. Недостаточная эффективность терапии и частые рецидивы ХП обусловлены его сложным патогенезом, множеством форм клинического течения и манифестаций болезни, широким диапазоном возбудителей и противоречивыми данными по различным аспектам этиопатогенеза, диагностики и лечения [13; 125; 140; 148; 180].

Одним из вариантов ХП, вызывающим широкие дискуссии, остается хронический инфекционный простатит, который по классификации Национального института здоровья США (NIH-CPSI, 1999) соответствует хроническому бактериальному простатиту (ХБП), или ХП II. В последнее время подвергается сомнению, что доля абактериального ХП в структуре ХП составляет 80–90% [52]. Причиной этого стали такие факторы, как признание роли внутриклеточных возбудителей ХП, появление новых технологий по диагностике различных микроорганизмов в дериватах половых желез, а также возможное отсутствие роста банальной микрофлоры при ХП из-за наличия туберкулеза [127].

Основным вариантом лечения ХБП служит антимикробная терапия. Однако в связи с неуклонным ростом устойчивости к противомикробным препаратам и высокой частотой неудачи при терапии таких пациентов существует необходимость изучения новых подходов к лечению данного заболевания. Одним из перспективных направлений в лечении ХП представляется озонотерапия, первоначальные результаты применения которой указывают на ее высокую эффективность. К примеру, в работе Ю.Ю. Винника и соавт. (2015)

продемонстрирована возможность значительного улучшения многих клинико-инструментальных параметров у пациентов с ХП после использования озонотерапии [25]. Основанием для использования озона у данной категории пациентов служит его бактерицидное, вирусоцидное и фунгицидное действие. Кроме того, озон обладает свойствами потенцирования антибактериальных препаратов, активации метаболизма и улучшения микроциркуляции в тканях, оптимизации про- и антиоксидантных систем, а также противовоспалительным, иммуномодулирующим, обезболивающим, дезинтоксикационным и протеолитическим эффектами. К дополнительным преимуществам данного метода можно отнести хорошую переносимость, низкую себестоимость и простоту в применении [28; 29; 77]. Тем не менее широкое внедрение озонотерапии в клиническую практику лечения ХП сдерживается единичными исследованиями в этой области.

О достаточно успешном применении для лечения ХП другого перспективного метода – магнитотерапии – свидетельствуют данные различных отечественных работ, в которых был отмечен присущий для этого метода широкий спектр терапевтического действия: бактериостатический, противовоспалительный, противоотечный, антиспастический и трофико-регенераторный эффекты. Магнитотерапия способна оказывать дезагрегационное и гипокоагуляционное действие, улучшает микроциркуляцию и регионарное кровообращение, благоприятно влияет на иммунореактивные и нейровегетативные процессы [23; 53; 95]. Однако к настоящему времени практически отсутствуют работы, в которых бы оценивался эффект комбинированного применения двух указанных лечебных факторов, особенно в случае трансректальной формы их использования, имеющей крайне важное значение для повышения терапевтического воздействия на предстательную железу в силу ее топографо-анатомических особенностей.

Таким образом, вышеуказанные обстоятельства определяют актуальность проведения настоящего исследования, направленного на изучение эффективности сочетанного использования трансректальной магнитотерапии при ХП.

Степень разработанности темы

В настоящее время используется большое количество физиотерапевтических методов для лечения пациентов с ХБП, в том числе имеются сообщения о комбинированном применении нескольких таких видов лечения [60; 61; 85; 90; 122]. Среди данных сообщений представлены работы, которые были посвящены изучению результатов применения как магнито-, так и озонотерапии у пациентов с ХП. По результатам этих исследований отмечено возможное благоприятное влияние указанных методов на исходы лечения у таких пациентов [23; 25; 28; 53; 78; 95]. Однако относительно небольшое число публикаций в этой сфере диктует необходимость продолжения дальнейшей научной работы в данном направлении. Кроме того, не существует трудов по оценке возможностей комбинированного использования трансректальных форм магнито- и озонотерапии при ХБП. С учетом этого факта данная тема, безусловно, представляется малоизученной, что обосновывает потребность в проведении дальнейших научных изысканий в этой области.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с хроническим инфекционным простатитом за счет трансректального использования магнито- и озонотерапии в дополнение к базисной терапии.

Задачи исследования

1. Определить особенности микробиологического пейзажа простатического секрета и этиологической структуры заболевания у пациентов с хроническим инфекционным простатитом.
2. Изучить терапевтический эффект различных вариантов трансректального использования магнито- и озонотерапии в дополнение к традиционной базисной

терапии у пациентов с хроническим инфекционным простатитом.

3. Выявить закономерности количественных изменений ключевых клинико-инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с хроническим инфекционным простатитом через 3 и 12 месяцев при различных подходах к лечению.

4. Сравнить различные варианты лечения по степени эрадикации возбудителей хронического инфекционного простатита.

Научная новизна

Разработаны новые подходы к трансректальному использованию магнитного поля и озона при хроническом инфекционном простатите и получены данные, подтверждающие высокую эффективность данных подходов относительно базисной методики лечения.

Доказана возможность увеличения периода ремиссии у пациентов с хроническим инфекционным простатитом по сравнению с существующими терапевтическими подходами.

Установлена клиническая целесообразность патогенетически обоснованного двухэтапного использования трансректальной магнито- и озонотерапии у пациентов с хроническим инфекционным простатитом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость заключается в том, что обоснованы идеи нового подхода для повышения эффективности лечения пациентов с хроническим инфекционным простатитом путем комбинированного трансректального применения магнито- и озонотерапии и представлены доказательства, подтверждающие данные предположения. Выявлены закономерности реализации различных клинических эффектов при лечении пациентов с хроническим инфекционным простатитом с помощью представленного подхода.

Практическая значимость проведенного исследования состоит в том, что определены роль и место трансректальной магнито- и озонотерапии среди методов лечения пациентов с хроническим инфекционным простатитом. Показана потенциальная экономическая и социальная эффективность реализации результатов данного исследования, так как предложенная лечебная стратегия позволяет снизить частоту рецидивов данного заболевания и, следовательно, уменьшить обращаемость за медицинской помощью и число случаев временной нетрудоспособности среди мужчин соответствующей возрастной категории. Методика обладает высокой воспроизводимостью, а результаты работы могут быть внедрены в различных типах лечебно-профилактических учреждений отечественной системы здравоохранения.

Методология и методы исследования

Представленная на защиту научно-исследовательская работа выполнена с соблюдением всех принципов доказательной медицины и этических норм. С целью диагностики и степени выраженности заболевания у пациентов с хроническим инфекционным простатитом (ХБП по классификации НИН, 1999) использованы следующие методы исследования: оценка жалоб; сбор анамнеза болезни; физикальные методы исследования, в том числе пальцевое ректальное исследование предстательной железы; использование специальных опросников: Индекса шкалы оценки симптомов ХП Национального института здоровья США (НИН-CPSI, 1999), Международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS, 1992) и качества жизни по данной анкете (QoL), Международного индекса эректильной функции (IIEF-5, 1998); общий анализ мочи; посев мочи; 4-стаканную пробу мочи (по Е.М. Meares и Т.А. Stamey, 1968) с обязательным культуральным исследованием секрета предстательной железы и мочи, полученной после массажа предстательной железы; трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ); урофлоуметрию; анализ крови на простатический специфический антиген (у лиц старше 45 лет).

Среди данных пациентов рандомно сформированы 4 группы для оценки эффективности различных вариантов лечения: 1) базисной терапии (антибактериальные средства, α -адреноблокаторы, энзимы, витамины, антиагреганты, массаж предстательной железы) продолжительностью 6 недель; 2) базисной терапии в сочетании с трансректальной магнитотерапией; 3) базисной терапии в сочетании с трансректальной озонотерапией; 4) базисной терапии в сочетании с трансректальной магнито- и озонотерапией.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказана эффективность комбинированного трансректального применения магнито- и озонотерапии в дополнение к базисной терапии у пациентов с хроническим инфекционным простатитом, которая заключается в том, что это позволяет добиться лучших результатов относительно базисной терапии без использования данных лечебных факторов либо с использованием только одного из них.
2. Установлено, что эффективность комбинированного трансректального использования магнито- и озонотерапии при хроническом инфекционном простатите подтверждается достоверным улучшением показателей секрета предстательной железы, специальных опросников (NIH-CPSI, IPSS/QoL и IIEF-5), максимальной скорости мочеиспускания, объема остаточной мочи и объема предстательной железы на протяжении 12 месяцев после лечения относительно исходного уровня ($p < 0,05$).
3. Выявлено, что максимальная степень эрадикации возбудителей простатита через 3 и 12 месяцев после лечения может быть достигнута при трансректальной магнитоозонотерапии в дополнение к традиционной базисной терапии по сравнению с другими подходами к лечению хронического инфекционного простатита.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология. Это подтверждается тем, что в работе исследуются проблемы лечения хронического инфекционного простатита, относящиеся к сфере указанной научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность и доказательность полученных данных подтверждают существование рандомных групп сравнения пациентов с альтернативными подходами к лечению, наличие длительных сроков наблюдения после лечения, использование объективных критериев оценки эффективности лечения и корректное применение методов статистической обработки данных.

Основные положения работы доложены и обсуждены на XIX Конгрессе Российского общества урологов (21 сентября 2019 г., Ростов-на-Дону), Республиканском научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы современной урологии» (15 ноября 2019 г., Махачкала), XVI конгрессе «Мужское здоровье» (28 июня 2020 г., online), конференции врачей ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница» (24 мая 2021 г., Махачкала).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры урологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России (17 июня 2022 г., протокол № 4, г. Махачкала).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты научной работы внедрены в практику поликлиники и урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница» (367018, г. Махачкала, ул. Лаптиева, д. 89). Также они используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре

урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1).

Личный вклад автора

Автором лично проведены клиническое и инструментальное обследование пациентов, их медикаментозное лечение и мониторинг, выполнены достоверное копирование данных из первичной документации, систематизация и статистическая обработка полученных данных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке составило 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%. Все научные положения и выводы автором получены лично.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 работы в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 статья в медицинских изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus); 1 иная публикация по результатам исследования; 10 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура работы

Материалы диссертации изложены на 126 страницах текста формата А4, включают 23 рисунка и 31 таблицу. Диссертация содержит следующие структурные элементы: титульный лист, оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, характеристику пациентов, результаты

собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы, состоящий из 221 источника, в том числе 132 отечественных и 89 зарубежных работ.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Вопросы терминологии, эпидемиологии и классификации хронического простатита

Термин «хронический простатит» используется для определения и включения в него множества различных клинических признаков, если характерные симптомы сохраняются не менее 3 месяцев [168]. Многие аспекты данного заболевания все еще остаются загадкой для многих врачей и пациентов. Поэтому в силу большого разнообразия клинических проявлений заболевания и недостаточной изученности механизмов их реализации в настоящее время эффективное лечение для этой категории пациентов остается труднодостижимым [39; 153; 173].

ХП считается широко распространенным заболеванием. Например, в США 25% урологических амбулаторных посещений обусловлены симптомами ХП [157]. По широте охвата в популяции данное заболевание имеет схожие показатели с ишемической болезнью сердца и опережает сахарный диабет [80; 146]. Оценка эпидемиологических данных относительно ХП сопряжена с трудностями, так как существующие мировые данные по этой теме имеют высокую неоднородность в силу того, что консенсус по многим актуальным вопросам до сих пор не достигнут и используются разные критерии для диагностики и лечения данного заболевания. Поэтому необходимо учитывать, что окончательно не определена истинная заболеваемость и распространенность ХП в различных регионах мира [8; 111]. Согласно опубликованным данным, распространенность ХП среди мужского населения варьирует от 2,7% до 35%, а частота рецидивов с возрастом увеличивается до 50% [17; 71; 106; 196; 197; 198; 214].

Наиболее часто встречающейся является разработанная Национальным

институтом здоровья США классификация простатита, в соответствии с которой выделяют 4 категории простатита (Таблица 1) [168]. При этом считают, что на ХБП приходится примерно 5–10% всех случаев простатита [13; 149; 160].

Таблица 1 – Классификация простатита Национального института здоровья США [168]

Категория	Определение	Клинические детали
I	Острый бактериальный простатит	Тяжелые симптомы простатита, симптомы системной инфекции и острой бактериальной инфекции мочевыводящих путей с бактериурией и пиурией
II	Хронический бактериальный простатит	Хроническая бактериальная инфекция предстательной железы с симптомами или без признаков простатита, обычно с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей
III: IIIА – воспалительный IIIВ – невоспалительный	Хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли	Наличие хронической тазовой боли без инфекционного агента и симптомов нарушения мочеиспускания без наличия бактериальной инфекции. При повышении количества лейкоцитов в эякуляте, моче или секрете предстательной железы устанавливают категорию IIIА, при нормальном количестве – IIIВ.
IV	Бессимптомный воспалительный простатит	Признаки воспаления без симптомов простатита или инфекций мочевыводящих путей

1.2. Этиология и патогенез хронического бактериального простатита

Практически любой микроорганизм может вызвать простатит. Бактерии могут проникнуть в предстательную железу различными путями: за счет восходящего поступательного движения по уретре, рефлюкса мочи в протоки предстательной железы, прямого заражения через биопсийные иглы или гематогенного отсева. Наиболее частыми этиологическими агентами ХБП считаются грамотрицательные палочки. Вместе с тем существуют работы, опровергающие данную точку зрения и указывающие на преобладание в настоящее время грамположительной кокковой флоры в генезе различных форм

бактериального простатита [113; 116; 129; 160; 202].

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, особенно *Escherichia coli*, являются преобладающими возбудителями острого и хронического бактериального простатита [161; 182]. Так, *Escherichia coli* вызывает от 50% до 90% всех случаев ХБП [43; 173]. Кроме того, часто регистрируемыми патогенами являются *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* (*Proteus mirabilis*, виды *Klebsiella*) и неферментирующие грамотрицательные бациллы (например, *Pseudomonas aeruginosa*) [133; 149; 160].

Другие микроорганизмы, в том числе стафилококки, стрептококки, различные виды *Corynebacterium*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis* и *Neisseria gonorrhoeae*, имеют определенные ассоциации с ХБП. Среди них стафилококки и стрептококки более широко признаны патогенами простатита. Достаточно высоко оценивается потенциал различных инфекций, передающихся половым путем (ИППП), прежде всего вызываемых хламидиями и гонококком. Так, в недавних исследованиях получены данные о существенной роли *Chlamydia trachomatis* и других ИППП в развитии ХП [142; 144; 150; 216]. Однако вопрос о том, представляют ли все указанные микроорганизмы собой настоящие патогены или являются непатогенами, обнаруживаемыми в биологических образцах у пациентов с ХП, остается предметом дискуссий [75; 126; 151; 163; 173; 199; 208]. У лиц с ослабленным иммунитетом (например, с ВИЧ-инфекцией) ХП может быть вызван *Mycobacterium tuberculosis* и различными видами *Candida*, реже – *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* и *Cryptococcus neoformans*, но обычно в таких ситуациях заболевание протекает в стертой форме [151; 173].

Следует отметить, что во многих наблюдениях этиологическим фактором может служить не один вид микробного агента, а группа поликомпонентных микробных ассоциаций [52; 131]. Например, в проспективных отечественных исследованиях было показано, что при ХБП у молодых мужчин, по данным бактериологического исследования секрета предстательной железы, в 95%

случаев определяется аэробно-анаэробная микст-инфекция [83; 84].

Многие штаммы уропатогенов, вызывающих ХБП, обладают способностью образовывать биопленку, и в случае хронической инфекции происходит образование биопленки в ацинусах предстательной железы. Биопленка в свою очередь способствует созданию благоприятных условий для роста патогенов, что приводит к образованию колоний патогенных микроорганизмов, тем самым продлевая и усугубляя патологический процесс в органе [123; 188].

Бактерии, живущие в биопленке, обычно обладают существенно другими свойствами по сравнению со свободно плавающими (планктонными) бактериями того же вида, поскольку плотная и защищенная среда пленки позволяет им взаимодействовать по-другому с окружающими факторами [136]. В этой среде они выигрывают за счет повышенной устойчивости к антибиотикам, поскольку плотный внеклеточный матрикс и внешний слой клеток защищают внутреннюю часть сообщества. Именно поэтому бактерии, сохраняющие биопленку, представляют собой основную причину ограничения эффективности антибиотиков и развития рецидивов инфекции. В подтверждение этого тезиса в работе R. Bartoletti et al. (2014) было продемонстрировано, что бактерии, продуцирующие биопленку, обычно обнаруживаются у пациентов с ХБП и оказывают существенное негативное влияние на клинический ответ на терапию антибиотиками [212]. Помимо этого, появление микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, в основном за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) действия, бета-лактамаз AmpC и карбапенемаз для Enterobacteriaceae, гена vanA для энтерококков и генов mecA/mecC для золотистого стафилококка, также затрудняет противомикробную терапию ХП [180].

Таким образом, инфицирование ткани предстательной железы и наличие факторов, поддерживающих воспалительный процесс в ней и препятствующих элиминации патогенного агента, служат ключевыми звеньями в развитии и обострении ХБП.

1.3. Методы диагностики хронического бактериального простатита

Проведение диагностики ХБП должно базироваться на требованиях «Стандарта первичной медико-санитарной помощи при ХП», утвержденного приказом Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 775н [97], и рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) [153]. К числу основных методов обследования пациентов с подозрением на ХБП относятся опросник NIH-CPSI; общий анализ и посев мочи; двух или четырехстаканная проба мочи по Meares-Stamey; обследование на наличие ИППП; микроскопическое исследование секрета предстательной железы или мочи, полученной после массажа предстательной железы; культуральное исследование секрета предстательной железы, мочи, полученной после массажа предстательной железы, и/или спермы; урофлоуметрия и определение объема остаточной мочи [101; 153]. В последней редакции руководства EAU отмечено, что ТРУЗИ не является достоверным методом, не рекомендуется для рутинной диагностики ХБП и может выполняться только в отдельных случаях с целью исключения абсцесса предстательной железы [153]. Следует понимать, что ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе и ТРУЗИ, позволяет получить важную информацию о структуре предстательной железы (фиброз, камни, подозрение на малигнизацию и т.д.), состоянии семенных пузырьков и нарушениях кровообращения в предстательной железе и малом тазу, которую следует учитывать при выборе тактики ведения данных пациентов [14].

Для признания ХП бактериальным необходимо обнаружение в специфическом для предстательной железы материале (секрет, порция мочи после массажа, эякулят) при повторных обострениях (рецидивах) преимущественно одного и того же патогенного бактериального возбудителя, отличного от микрофлоры уретры и других отделов мочевого тракта [89]. Выделенный бактериальный штамм считается возбудителем заболевания, если концентрация КОЕ в секрете предстательной железы или в моче, полученной после массажа предстательной железы, превышает концентрацию в средней или первой порции мочи в 10 и более раз [14].

1.4. Методы лечения хронического бактериального простатита

1.4.1. Пероральная антимикробная терапия

Лечение ХБП представляет собой сложную задачу, потому что только несколько пероральных антибиотиков могут проникнуть в предстательную железу и достичь достаточно эффективной бактерицидной концентрации в зоне воспаления. В отсутствие известных секреторных или активных механизмов транспорта, по-видимому, возможным вариантом является только пассивная диффузия лекарственных средств через барьер между кровеносной системой и стромой предстательной железы [188]. Терапевтические агенты с высокой константой диссоциации лекарственного средства (pK_a), низким связыванием с белками, низкой степенью ионизации (биологические мембраны не позволяют проходить заряженным веществам), высокой растворимостью в липидах и небольшими водорастворимыми молекулами (небольшие водорастворимые молекулы могут пересекать биологические мембраны как часть свободной диффузии воды) рекомендуются для лечения ХБП, поскольку эти факторы облегчают прохождение препарата через эпителий предстательной железы и проникновение в ткань предстательной железы. Наличие градиента pH на биологической мембране вызывает явление захвата ионов. В стабильной системе незаряженная фракция жирорастворимого лекарства уравнивается на двух сторонах мембраны, но заряженная фракция всегда больше на одной из сторон в зависимости от значений pH. Наибольшая концентрация лекарства (сумма заряженных и незаряженных фракций) находится на стороне с более высокой степенью ионизации [137]. С учетом того, что жидкость предстательной железы обычно имеет более кислую среду, чем плазма, препараты со щелочной pK_a будут ионизироваться в секрете предстательной железы в большей степени, чем в плазме. Поэтому такие препараты могут быстрее достичь высокой концентрации в предстательной железе, чем препараты с кислой pK_a [173; 188]. Однако простатическая жидкость может стать более щелочной при воспалении

предстательной железы, что затрудняет проникновение в предстательную железу антибактериальных средств [170].

В целом к противомикробным средствам с хорошей способностью проникновения в секрет и ткань предстательной железы могут быть отнесены фторхинолоны, сульфаниламиды, тетрациклины, макролиды, тобрамицин, нетилмицин и нитрофурантоин [188]. При этом степень проникновения в ткань предстательной железы может отличаться среди препаратов одного класса [173]. Недавние работы показали, что такие противомикробные средства, как фосфомицин и пиперациллин-тазобактам, также достигают адекватных концентраций в предстательной железе [185; 189; 192].

При выборе противомикробного агента следует руководствоваться результатом теста на чувствительность выделенного патогена и способностью препарата проникнуть в предстательную железу. Фторхинолоны благодаря их превосходному проникновению в предстательную железу считаются препаратами первой линии, если их резистентность не подтверждена или явно не подозревается [153; 170]. Различные пероральные фторхинолоны сопоставимы друг с другом с точки зрения клинической и микробиологической эффективности и безопасности, что основано на данных систематического обзора, включавшего 18 рандомизированных исследований по оценке антибиотикотерапии у 2196 пациентов с ХБП [135]. В этом обзоре сравнению подвергали следующие лекарственные препараты из группы фторхинолонов: ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин и прулифлоксацин. Данные фармакологические агенты после курса приема в течение 4–6 недель обеспечивали клинический успех (определяемый как излечение или улучшение симптомов) в диапазоне от 70% до 90% через 6 месяцев, а уровень эрадикации патогенов колебался от 67% до 81% [135].

Оптимальная продолжительность лечения пероральными антибиотиками еще четко не определена [135; 207; 220]. Продолжительность клинических испытаний по оценке эффективности антибиотиков при ХБП обычно варьирует от 4 до 12 недель [87; 135]. EAU рекомендует терапию продолжительностью от 4 до

6 недель [185]. Более длительная продолжительность лечения (от 6 до 12 недель) целесообразна при высоком риске возникновения рецидива [207], так как курсы лечения короче 4 недель были связаны с более высоким риском рецидива [205]. При этом необходим тщательный мониторинг потенциальных побочных эффектов длительной антибактериальной терапии, таких как диарея, связанная с *Clostridioides difficile*, тендинопатия (тендинит и разрыв сухожилий, особенно у пожилых людей) и токсичность фторхинолонов для центральной нервной системы.

При резистентности возбудителя к фторхинолонам, непереносимости длительного приема фторхинолонов или аллергии на препарат альтернативой считают триметоприм-сульфаметоксазол. Однако из-за менее эффективного проникновения в ткань предстательной железы, чем у фторхинолонов, для достижения клинической эффективности триметоприм-сульфаметоксазола может потребоваться более длительный курс (обычно 6 недель или более) [135]. В то же время необходимо понимать, что в последнее время наблюдается рост устойчивости *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам и триметоприм-сульфаметоксазолу [158; 181; 186]. В таких случаях следует учитывать возможность применения бета-лактамов (например, цефалоспорины) и тетрациклинов (например, доксициклин) на основе определения чувствительности микробов.

Однако полезность этих широко используемых антибиотиков все больше ограничивается ростом числа энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, с множественной лекарственной устойчивостью [112; 167; 179; 207]. Фосфомицин рассматривается как вариант для лечения ХБП, вызванного патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, производящими БЛРС [145; 169]. Данные как ретроспективных, так и проспективных исследований показывают, что пероральный режим приема фосфомицина в дозировке 3 г в день в течение 1 недели с последующим приемом 3 г каждые 2 дня в течение 6–12 недель может привести к клиническому излечению в 50-77% случаев, а уровень эрадикации возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью достигает более

50% [185; 221]. Цефокситин является еще одним антибактериальным средством, влияющим на ХБП, обусловленный трудноизлечимыми патогенами, продуцирующими БЛРС. В недавнем проспективном исследовании были получены данные, согласно которым при простатите, вызванном БЛРС-производящими *Enterobacteriaceae*, устойчивыми к фторхинолонам и триметоприм-сульфаметоксазолу, антибиотикотерапия на основе цефокситина достигла клинического излечения в 77% наблюдений, а степень эрадикации патогенов – 47% через 6 месяцев [141]. Однако использование цефокситина может быть ограничено его фармакокинетикой (необходимость приема каждые 6 часов) и склонностью вызывать экспрессию бета-лактамаз. Безусловно, крайне необходимы дополнительные данные об эффективности и безопасности фосфомицина, цефокситина и других антибактериальных агентов для лечения ХБП, вызванного бактериями с множественной лекарственной устойчивостью.

Для внутриклеточных и передающихся половым путем микроорганизмов, таких как *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, с учетом их эффективности против указанных микробов и способности проникать в предстательную железу обычно рекомендуются тетрациклины (например, доксициклин, миноциклин) и макролиды (например, азитромицин, эритромицин, кларитромицин) [36; 52; 132], также могут быть использованы прюлифлоксацин, левофлоксацин или офлоксацин [135; 219]. Метронидазол показан пациентам с наличием *Trichomonas vaginalis* [153; 219].

ХБП рецидивирует у 25–50% пациентов после пероральной антимикробной терапии [148; 160; 173]. Рецидив может быть результатом развития устойчивости к противомикробным препаратам (из-за такого фактора вирулентности бактерий, как образование биопленок [212]), функциональных или анатомических нарушений предстательной железы, несоблюдения пациентами условий терапии и взаимодействия лекарственных средств, которые снижают биодоступность перорального противомикробного агента. Например, было показано, что резистентность к фторхинолонам чаще встречается у мужчин с большим размером предстательной железы или повышенным объемом остаточной мочи

после мочеиспускания [147]. Камни предстательной железы могут также снизить эффективность противомикробной терапии и способствовать развитию устойчивости к противомикробным препаратам [109]. К примеру, в проспективном исследовании, которое включало 101 пациента, было установлено, что наличие камней предстательной железы связано с более низкой скоростью микробиологической эрадикации, более высокой частотой рецидивов после антимикробной терапии и уменьшением доли случаев с положительной динамикой клинических симптомов на фоне терапии [201]. Кроме того, выявлена взаимосвязь кальцификатов предстательной железы с кальцифицированными бактериальными биопленками [175]. Из других факторов снижения эффективности терапии ХБП можно отметить секвестрацию бактерий в семенных пузырьках, которая может способствовать сохранению или рецидиву инфекций предстательной железы, несмотря на длительное лечение антибиотиками [143].

В случае рецидива следует провести повторное лечение с помощью пероральной антимикробной терапии, ранее эффективной для пациента (например, повторная терапия фторхинолоном) [173]. Если первоначальная терапия проводилась в течение 4 недель или меньше, для достижения клинического излечения может потребоваться уже более длительная продолжительность лечения (6 недель или более). При выявлении устойчивых форм патогенов следует выбрать альтернативный препарат на основе определения чувствительности, например, фосфомицин или цефокситин. Ряд авторов рекомендует комбинированную антибактериальную терапию [147; 159; 171], но в настоящее время существует ограниченное число доказательств в пользу данного подхода. Штаммы бактерий, образующие биопленку, могут потребовать длительных схем лечения и, в частности, использования таких антибиотиков, как макролиды, которые способны достигать высоких внутриклеточных концентраций и подавлять образование биопленок [172]. Наконец, при рецидивах и неудачах терапии необходимо рассмотреть возможность использования методов визуализации для оценки возможных осложнений, включая камни и абсцесс предстательной железы [200; 201].

1.4.2. Местная интрапростатическая антимикробная терапия

Некоторые авторы предлагают использовать прямые инъекции противомикробных препаратов непосредственно в предстательную железу. Этот способ направлен на создание повышенной интрапростатической концентрации лекарственного препарата по сравнению с пероральным введением и, следовательно, улучшение клинической и микробиологической эффективности лечения. Кроме того, обеспечивается возможность применения противомикробных препаратов, которые не могут проникнуть в предстательную железу при пероральном введении, но к которым чувствительны обнаруженные патогены. Местные инъекции также обладают потенциальным преимуществом сокращения продолжительности лечения, тем самым снижая риски лекарственной устойчивости и побочных эффектов терапии. К примеру, в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 50 пациентов с ХБП при использовании местных инъекций антимикробных средств в предстательную железу успех лечения составил 33,3%, тогда как при применении внутримышечных инъекций антибактериальных средств успешными были лишь 5% наблюдений [164]. В другом ретроспективном исследовании, включавшем 77 пациентов с ХБП, местные инъекции противомикробных препаратов также были связаны с улучшением симптомов заболевания по данным анкеты NIH-CPSI [165]. Помимо интрапростатических инъекций, предлагают еще использовать трансуретральную доставку антибактериальных средств в предстательную железу с помощью различных модификаций уретральных катетеров [55; 192].

Таким образом, интрапростатическая антибактериальная терапия представляется достаточно эффективным лечебным подходом, который, возможно, следует применять в трудно поддающихся лечению случаях, когда пероральные антимикробные схемы не позволяют добиться необходимого результата. Однако для окончательных выводов и рекомендаций к более широкому клиническому внедрению указанного метода необходимо получить дополнительные данные на основе более крупных и долгосрочных исследований.

1.4.3. Хроническая антибиотикопрофилактика

У пациентов с ХБП, которые реагируют на лечение антибиотиками, но имеют стойкие или рецидивирующие симптомы и положительный результат посева мочи при прекращении антибиотикотерапии, хронический ежедневный профилактический прием антибиотика в низких дозах может использоваться в качестве подавляющей терапии для предотвращения обострения симптомов заболевания [140; 149; 170; 207]. Альтернативной стратегией является прерывистое лечение антибиотиками во время эпизодов проявления симптомов ХБП [149; 173]. Хроническая пероральная антибиотикотерапия у мужчин с хроническими или рецидивирующими инфекциями предстательной железы часто используется в клинической практике, хотя подтверждающие пользу метода данные в настоящее время отсутствуют [170; 207]. Этот подход представляется в целом эффективным, так как при его реализации возможно сохранение длительного подавления патогенной флоры [173]. Подходящими вариантами для использования при проведении хронической антибиотикопрофилактики считают такие антибактериальные средства, как нитрофурантоин, триметоприм-сульфаметоксазол, метенамин, фторхинолоны, цефалоспорины, тетрациклины или любой другой фармакологический агент, ранее показавший эффективность в отношении выделенного патогена. С учетом хронического характера указанной терапии предпочтительным является выбор лекарственного средства с благоприятным профилем побочных эффектов [140]. В качестве примера достаточно успешного использования данной лечебной опции можно привести тот факт, что многие пациенты с симптоматическими рецидивами ХБП хорошо контролировались с помощью хронической профилактики низкими дозами метенамина в сочетании с витамином С. Однако при этом следует добавить, что долгосрочная полезность профилактики с помощью терапии метенамином недостаточно изучена в существующей литературе [176]. Тем не менее хроническую антибиотикопрофилактику следует рассматривать как один из перспективных подходов в лечении определенной категории пациентов с ХБП.

1.4.4. Бактериофаготерапия

Если учесть растущую резистентность к противомикробным препаратам, частые рецидивы заболевания и неудачи после пероральной антимикробной терапии, существует острая необходимость в новых методах лечения пациентов с ХБП. Фаговая терапия, т. е. применение фагов в качестве лечебных антимикробных агентов, становится новым вариантом лечения ХБП, вызванного устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами [9; 10; 92; 128; 190; 215]. В фаговой терапии используются бактериофаги – вирусы, которые могут избирательно инфицировать и убивать бактерии, в том числе и те, которые приобрели устойчивость к антибиотикам. Важно отметить, что фаги могут проникать через биопленки, продуцируемые бактериями [177; 190]. Как упоминалось выше, биопленки могут предотвращать проникновение антибиотиков и способствовать развитию устойчивости к антибиотикам [212]. Последние данные свидетельствуют о том, что фаги взаимодействуют с клетками иммунной системы и эти взаимодействия приводят к иммуномодулирующим эффектам, которые преимущественно являются противовоспалительными [191]. Таким образом, иммуномодулирующие эффекты, опосредованные фагами, могут быть полезными для уменьшения воспаления при всех формах простатита [190]. Кроме того, на основании продемонстрированного фагового трансцитоза через слой эпителиальных клеток в различных солидных органах была выдвинута гипотеза, что фаги могут проникать через эпителиальные клетки и предстательной железы [138; 190]. Если эта гипотеза окажется верной, фаги могут сыграть важную роль в остановке воспаления и канцерогенеза в предстательной железе. Бактериальные инфекции могут вызвать воспалительную микросреду в предстательной железе, которая в свою очередь может нарушить нормальную дифференцировку эпителиальных клеток органа и привести к развитию предполагаемых предшественников рака предстательной железы, таких как пролиферативная воспалительная атрофия и интраэпителиальная неоплазия предстательной железы [213]. Следовательно, фаги могут способствовать

поддержанию иммунного гомеостаза предстательной железы и предотвращению рака предстательной железы, проявляя свой иммуномодулирующий эффект в пределах предстательной железы [190].

Первые данные о фаговой терапии для лечения ХБП достаточно положительны. Так, среди 27 пациентов с ХБП, которые ранее не получали антибактериальную терапию, при проведении фаговой терапии продолжительностью в среднем 47 дней в 13 (48,1%) наблюдениях было отмечено отсутствие обнаруживаемого патогена в двух последовательных бактериальных культурах секрета предстательной железы, собранных с разницей не менее 2 недель. Еще у 6 (22,2%) пациентов имело место отсутствие обнаруживаемого патогена в одной культуре секрета предстательной железы. В целом по выборке выявлено значительное уменьшение симптомов простатита, улучшение показателей NIH-CPSI, снижение количества лейкоцитов в секрете предстательной железы, уменьшение объема предстательной железы и улучшение максимальной скорости потока мочи. В то же время каких-либо существенных побочных эффектов не отмечено. При этом было установлено, что интравенечное введение фага обеспечивает наилучшие результаты [190; 215]. В отечественном исследовании И.С. Шорманова и А.С. Соловьева (2016) также была подтверждена достаточно высокая эффективность фаготерапии в монорежиме для лечения ХБП [128].

Первым рандомизированным плацебо-контролируемым двойным слепым клиническим исследованием по изучению фаговой терапии у больных с ХБП стала работа L. Leitner et al. (2017), в которой у 97 пациентов проводится сравнение между фаговой терапией, антибиотикотерапией и плацебо [139]. В настоящее время данное исследование еще не завершено, а доказательства, полученные в этой работе и других дальнейших подобных исследованиях, необходимо использовать для обоснования рекомендаций к применению фаговой терапии для лечения ХБП и других инфекций органов мочеполовой системы. Таким образом, использование бактериофагов является еще одним перспективным направлением в лечении пациентов с ХБП, окончательное место

которого среди других лечебных опций все еще предстоит определить.

1.4.5. Другие классы лекарственных средств

В силу большого разнообразия клинических симптомов, присущих ХБП, спектр применяемых при этом лекарственных средств очень широк. К числу основных классов препаратов, которые могут быть использованы в составе комплексной терапии ХБП, могут быть отнесены нижеуказанные лекарственные средства.

Болевой синдром является одним из самых частых и наиболее сильно беспокоящих пациентов признаков ХП [57]. Для купирования болевого синдрома наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные средства, которые обладают и анальгезирующим, и противовоспалительным свойствами [69; 166; 192]. Чаще всего в урологической практике применяются следующие препараты данного класса – кетопрофен, ибупрофен, диклофенак [217]. При назначении данной группы средств предпочтение отдают ректальным формам, снижая тем самым вероятность неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме [217]. По данным мета-анализа T. Anothaisintawee et al. (2011), использование нестероидных противовоспалительных средств повышает эффективность лечения ХП и купирования болевого синдрома на 80% по сравнению с плацебо [174].

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) также часто связаны с ХБП, и для их купирования используются α -1-адреноблокаторы [13; 36; 44; 94; 193]. Хотя α -1-адреноблокаторы являются препаратами, которые достаточно часто назначаются пациентам с ХП, не все исследования подтверждают их эффективность. Мета-анализ небольших исследований показал, что лечение α -1-адреноблокаторами, возможно, в сочетании с антибактериальными средствами, эффективно для облегчения симптомов ХП [183]. Кроме того, α -1-адреноблокаторы третьего поколения (силодозин, тамсулозин) могут не только обеспечить эффективность, но и уменьшить побочные эффекты со стороны

сердечно-сосудистой системы. Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены на окончательное выявление клинической эффективности α -1-адреноблокаторов с позиций современной доказательной медицины [73; 183].

Опубликованы экспериментальные данные о возможности использования ингибиторов 5- α -редуктазы в лечении ХБП. Было отмечено, что финастерид может предотвращать прогрессирование ХБП, хотя консенсуса среди специалистов относительно механизма его действия не было достигнуто [152].

Существуют работы, в которых сообщается о возможности успешного применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (И-ФДЭ-5) в терапии ХП [3; 24; 211]. Их лечебный эффект может быть обусловлен тем, что помимо вазодилатирующего и антипролиферативного действия И-ФДЭ-5 оказывают прямое противовоспалительное действие на ткань предстательной железы, повышая уровень циклического гуанозинмонофосфата [154; 187]. В частности, в отечественном исследовании П.В. Глыбочко и соавт. (2013) у 19 из 39 (48,7%) пациентов с ХП был использован И-ФДЭ-5 тадалафил в дозе 5 мг 1 раз в сутки в режиме монотерапии, а у остальных 20 (51,3%) пациентов применяли другие методы лечения. Через 2 месяца после лечения среди пациентов с применением И-ФДЭ-5 отмечено статистически значимое снижение суммы баллов по NIH-CPSI ($p=0,005$), тогда как в группе пациентов, получавших другие методы лечения, изменения были незначительными ($p=0,06$) [102].

В последнее время признается существенной роль свободных радикалов в патогенезе большинства заболеваний согласно теории оксидативного стресса [30; 50; 70; 203; 204]. В этой связи использование антиоксидантной терапии считают патогенетически обоснованной и эффективной в отношении многих заболеваний, в том числе и простатита. Поэтому появляется все больше работ, в которых отмечают целесообразность назначения антиоксидантной терапии в составе комплексного лечения ХБП [5; 21; 22]. Антиоксидантными свойствами обладают витамины А, Е и С, микроэлементы цинк, медь и селен, глутатион, карнитин, N-ацетилцистеин, коэнзим Q₁₀, карнозин, L-аргинин, ликопин, ресвератрол, миоинозитол, фолиевая кислота, α -липоевая кислота,

пентоксифиллин, кверцетин и другие вещества [20; 31; 32; 107].

Другими достаточно часто применяемыми при ХБП лекарственными средствами служат различные ферментативные препараты. Одним из таких средств является бовгиалуронидаза азоксимер, который способствует улучшению микроциркуляции, разрушению бактериальных пленок и снижению конгестии у пациентов с ХП [7; 11; 66; 68; 110; 125]. К примеру, в работе Е.В. Кульчавени и соавт. (2020) было показано, что применение данного препарата у мужчин с ХБП позволяет существенно снизить частоту симптомов заболевания и уменьшить долю лиц с повышенным содержанием лейкоцитов и ростом микрофлоры в секрете предстательной железы [91]. Кроме того, существует множество работ, в которых допускается системное или местное применение различных протеолитических ферментов в лечении ХБП, поскольку считается, что ферменты способствуют снижению вязкости воспалительного экссудата и расплавлению гнойных «пробок» в выводных протоках, тем самым обеспечивая адекватную санацию предстательной железы и более эффективное воздействие противомикробных средств на инфекцию [4; 82; 98; 105; 118]. Так, в исследовании Х-М.Н. Джалилова и соавт. (2017) было установлено, что после 4-недельного курса лечения с помощью левофлоксацина с добавлением энзимотерапии снижение баллов по NIH-CPSI через 6 месяцев составило 52%, в то время как использование левофлоксацина без энзимотерапии позволило добиться уменьшения баллов только на 36% [4].

Кроме вышеуказанных фармакологических средств, при ХБП в зависимости от наличия соответствующих клинических признаков в схему лечения могут быть включены и препараты других групп: М-холинолитики, миорелаксанты, антигистаминные средства, интерфероны, пробиотики, пентосан полисульфат, феназопиридин, мепартрицин, габапентин, прегабалин, дулоксетин, amitриптилин, кверцетин, экстракт пыльцы растений, экстракт *Serenoa repens*, экстракт предстательной железы животных и др. [14; 40; 54; 63; 65; 81; 115; 117; 119; 206; 218]. Из них достаточно широкое применение получили различные фитопрепараты, так как у них были обнаружены противовоспалительные,

антибиотические и антиоксидантные свойства [42; 97; 114; 134; 162; 192; 194]. Таким образом, в силу многогранности клинической манифестации ХБП для его лечения может быть использована комбинация из самых разных лекарственных препаратов в сочетании с немедикаментозными способами.

1.4.6. Немедикаментозные методы лечения

Пальцевой массаж предстательной железы традиционно очень часто применяется в практике специалистов при лечении ХБП, хотя основательной доказательной базы для применения данной опции к настоящему времени не существуют. V.C. Mishra et al. в 2008 году был проведен систематический обзор литературы по оценке роли лечебного массажа предстательной железы, в который вошли 4 исследования (общее количество пациентов – 195 человек). Данные авторы выявили, что при сочетанном применении антибиотиков и массажа предстательной железы (2–3 раза в неделю в течение 2–12 недель) у определенной части (примерно у 25–40%) пациентов происходит улучшение состояния, однако указали на низкое качество имеющихся данных – отсутствие рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [178]. Британская группа экспертов по простатиту в своих рекомендациях от 2015 года считает, что недостаточно данных, позволяющих рекомендовать массаж предстательной железы для лечения ХБП, кроме как в контексте клинического исследования [151]. В Кокрейновском обзоре литературы от 2018 года (2 исследования, 115 пациентов с краткосрочными наблюдениями) ученые пришли к заключению, что нет убедительных данных ни об улучшении, ни об ухудшении симптомов простатита после массажа предстательной железы по сравнению с контрольной группой без проведения массажа [184]. Вероятно, из-за отсутствия доказательств в пользу применения массажа предстательной железы он не упоминается в качестве способа лечения простатита в рекомендациях EAU от 2021 года [153]. В.А. Божедомов (2016) выделяет в качестве противопоказаний к массажу предстательной железы фиброз, камни, истинную кисту и любое подозрение на

малигнизацию предстательной железы, а к относительным противопоказаниям относит отсутствие либо обильное выделение секрета предстательной железы после массажа [14].

Важное место в комплексном лечении ХБП занимают физиотерапевтические методы, которые действуют на основные звенья патогенеза данного заболевания и оказывают противовоспалительное и противоотечное действие, улучшают гемодинамику и обменные процессы в предстательной железе, купируют застойные явления и уменьшают склеротические изменения в последующем, повышают иммунную реактивность организма [16; 99]. Методы физиотерапии, применяемые при ХБП, отличаются большим разнообразием используемых для лечебного воздействия физических параметров и широким набором вариантов технической реализации данного терапевтического фактора.

Магнитные поля широко применяются с лечебной целью в различных областях медицины и считаются самыми физиологичными физиотерапевтическими факторами. Физической основой биологического действия магнитных полей является управление движением заряженных частиц. В физиотерапии выделяют 3 основных вида магнитных полей: постоянное, переменное и импульсное. Об успешном применении магнитного поля в лечении ХП сообщается во многих исследованиях [12; 19; 23; 33; 37; 53; 58; 61; 95]. Характер воздействия магнитного поля сопровождается широким спектром биологических эффектов: улучшением параметров микроциркуляции, увеличением просвета мелких сосудов с последующим ускорением в них кровотока, улучшением оттока лимфы от органа и уменьшением отека тканей, созданием обезболивающего эффекта за счет понижения чувствительности рецепторов и др. При этом противовоспалительное и анальгетическое действие магнитного поля сохраняется после курсовых воздействий до 30–45 дней [38].

К одному из наиболее распространенных видов физиотерапии, применяемых в практике лечения ХБП, относится электромагнитное излучение. Имеется подтверждение того, что низкоинтенсивное электромагнитное излучение в микроволновом диапазоне с частотой 1 ГГц оказывает противовоспалительное и

трофическое действие при ряде воспалительных заболеваний, в том числе ХБП. Кроме того, данный метод имеет способность модифицировать цитокиновый статус и активность лейкоцитов крови, а также оказывать влияние на функционирование эндотелиальной системы организма, что обуславливает снижение активности воспалительного и дегенеративного процессов, активацию регенерации. В качестве примера реализации указанных преимуществ низкоинтенсивного электромагнитного излучения можно привести работу В.А. Кияткина и соавт. (2015), в которой использование данного метода в комбинации с базовой медикаментозной терапией обеспечило большую клиническую эффективность лечения у пациентов с ХБП по сравнению с базовой лекарственной терапией [103].

Достаточно часто в практике лечения ХП применяется электротерапия в виде различных вариантов электростимуляции [108]. К примеру, возможность эффективного использования при ХП эндоуретральной или трансректальной электрической стимуляции в сочетании с медикаментозной терапией, а также с другими физиотерапевтическими и бальнеологическими методами лечения отражена в исследовании А.А. Дударевой и А.В. Молчанова (2019) [35].

Среди широко распространенных методов лечения пациентов с ХБП можно указать лазерную терапию, которая используется в различных модификациях: трансректальная доставка энергии лазерного света, внутривенное лазерное освечение крови, методика локального лазерного отрицательного давления и др. [18; 86; 90]. Лазерная терапия при простатите способствует устранению инфильтративно-экссудативных изменений в предстательной железе, улучшению оттока воспаленного секрета из желез предстательной железы, повышению местного иммунитета, ликвидации болевого и дизурического симптомов, а также улучшению репродуктивной и копулятивной функций [6; 18].

В настоящее время прослеживается тенденция к активному применению низкоинтенсивной ударно-волновой терапии при различных урологических заболеваниях, в числе которых представлен и ХП [34; 64; 67; 132; 155; 156]. При воздействии на предстательную железу низкоинтенсивная ударно-волновая

терапия способствует уменьшению отека и лейкоцитарной инфильтрации, оказывает сосудорасширяющее действие, повышает проницаемость предстательной железы для антибиотиков и увеличивает их кумуляцию в ней. Например, в работе Б.А. Гариловича (2019) было установлено, что включение низкоинтенсивной ударно-волновой терапии (курс из 5–7 процедур, проводившихся 1 раз в неделю) в комплексную терапию ХП обеспечивает уменьшение интенсивности воспалительного процесса, улучшение качества мочеиспускания и восстановление нарушенной секреторной функции предстательной железы [93]. При этом во всех публикациях отмечается отсутствие каких-либо значимых побочных эффектов в ходе проведения данной терапии [96; 130; 132].

Одним из методов лечения ХБП является трансректальная ультразвуковая терапия. Ультразвук, увеличивая адсорбционную способность и проницаемость гемато-простатических барьеров, обеспечивает более глубокое проникновение лекарственного вещества в предстательную железу, создание высокой концентрации препарата в пораженном органе. При ректальном ультрафонофорезе концентрация антибиотика в предстательной железе значительно выше, чем при парентеральном введении. Кроме того, ультразвук потенцирует лечебное действие препарата [15; 99]. Например, в экспериментах на животных было показано, что трансректальное ультразвуковое воздействие в период максимальной концентрации антибиотика в крови улучшает результаты лечения пациентов на 33,8% [120].

Озонотерапия также достаточно широко используется в клинической практике, в том числе с целью коррекции различных патологических состояний, связанных с урологическими заболеваниями. С учетом наличия корригирующей активности у озона в отношении свободнорадикальных процессов, его выраженного иммуномодулирующего и бактерицидного эффектов проводились исследования по изучению эффективности применения озонотерапии в лечении как абактериального, так и бактериального ХП [26; 27; 77; 78; 79]. Так, в работе Ю.Ю. Мадыкина (2004) оценивали эффективность использования при ХБП

комбинации системной (парентеральное введение) и региональной (в виде инстилляций в уретру) озонотерапии, в результате проведенного исследования автор пришел к выводам, что данная методика позволяет добиться более быстрого и стойкого купирования клинических признаков заболевания и эрадикации этиологического инфекционного агента в 94,7% случаев [78]. В работах Ю.Ю. Винника и соавт. (2013, 2015) также отмечено, что применение общей и местной озонотерапии в рамках комплексного лечения ХБП способствует улучшению целого ряда ключевых показателей: снижению интенсивности болевого синдрома, уменьшению дизурических расстройств, улучшению сексуальной функции и качества жизни мужчины, повышению кровотока в сосудах предстательной железы, уменьшению размеров органа, улучшению репродуктивной функции и гормонального статуса, полной элиминации ИППП. При этом данные авторы местную терапию озоном проводили трансректальным путем с помощью аппликации специально приготовленного озонированного масла [25; 28].

Кроме перечисленных методов физиотерапии, при ХП используется множество других вариантов: трансректальная и трансуретральная термотерапия, аэрокриотерапия, пелоидотерапия, лекарственный электрофорез, тиббиальная нейромодуляция, УВЧ-индуктометрия, электроакупунктура, ультрафиолетовое облучение крови, локальная бароимпульсная терапия и др. [45; 51; 62; 100; 122; 184]. Однако не существует «идеального» метода физиотерапии, обеспечивающего успех лечения у всех пациентов с ХБП. Поэтому продолжается поиск более эффективных способов лечения таких больных. В настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к сочетанному применению нескольких физиотерапевтических методик с целью воздействия на большее количество патофизиологических механизмов заболевания, а также синергизации и потенцирования терапевтических эффектов каждой из них [60; 61; 85; 90; 122].

Помимо медикаментозных и физиотерапевтических методов, в комплексном лечении ХП также используются такие подходы, как изменение образа жизни и усиление физической активности [2; 184]. Например, в работе А.М. Алентьева и соавт. (2019) отмечено, что 4-недельный курс занятий 3 раза в

неделю по методике «Северная ходьба» в комбинации с антибактериальной терапией приводит к достоверно лучшим результатам лечения пациентов с ХБП – к более быстрой нормализации секрета предстательной железы и регрессу клинических симптомов по шкале NIH-CPSI [1].

Отдельным направлением в лечении больных с ХБП является коррекция нейрогенных нарушений и миофасциальных синдромов (сегментарная терапия, лечебная гимнастика, психотерапия, фармакотерапия, миофасциальные блокады и т.д.) [56; 59; 72; 88]. Например, исследование В.Н. Крупина и соавт. (2017) продемонстрировало, что эффективность лечения больных ХБП с включением методов коррекции неврологических расстройств составляет 90%, в то время как стандартная терапия без использования методов коррекции нейрогенных нарушений привела к успеху только у 76,7 % пациентов [88].

Кроме вышеперечисленных терапевтических подходов, определенное место отводят и хирургическим методам лечения ХБП. Безусловно, хирургическое вмешательство показано только в рефрактерных случаях, когда традиционные способы оказались неэффективными, особенно после возникновения таких осложнений, как абсцесс или камни предстательной железы и системные инфекции [140; 149; 160; 170; 173]. Трансуретральные вмешательства (трансуретральная резекция (ТУР) или вапоризация предстательной железы) позволяют устранить повышенный объем остаточной мочи после мочеиспускания, дренировать абсцесс предстательной железы, удалить камни предстательной железы и элиминировать возбудители инфекций [140; 160; 170; 173]. В редких случаях, когда имеют место рецидивирующие эпизоды септических проявлений, может потребоваться и радикальная простатэктомия [143; 160]. В мировой литературе доступны лишь ограниченные данные об эффективности и безопасности хирургических методов лечения ХБП. Недавно проведенный систематический обзор включал 16 исследований и в общей сложности 131 пациента с ХП II и III категории по классификации NIH, которым были выполнены различные хирургические вмешательства. Среди них у 110 пациентов была применена ТУР и у 21 пациента – радикальная простатэктомия (у

6 – лапароскопическим доступом, у 4 – роботическим, у 11 – открытым). Почти у всех пациентов имело место предшествующее медикаментозное лечение перед операцией, а у 5 пациентов, перенесших ТУР, и у 12 пациентов, которым выполнялась радикальная простатэктомия, – предшествующее другое хирургическое вмешательство. Среди пациентов, перенесших ТУР, «излечение» было зарегистрировано у 78 (70%) пациентов, улучшение – у 16 (15%) и отсутствие изменений – у 16 (15%) человек. У 20 (95%) пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, достигнуто полное исчезновение симптомов простатита, а у оставшегося одного пациента в первые месяцы после операции симптомов не было, но через 4 месяца развилась легкая дизурия. Ни в одном из включенных в обзор исследований не сообщалось об интра- или послеоперационных осложнениях [210]. Хотя эти исследования показали, что хирургическое вмешательство может принести пользу пациентам с ХБП, резистентным к пероральной антимикробной терапии, необходимо получить дополнительные доказательства в пользу эффективности и безопасности данного подхода.

Таким образом, пероральная антимикробная терапия остается основой лечения ХБП. Однако использование традиционно применяемых противомикробных средств (фторхинолоны, триметоприм-сульфаметоксазол и др.) все больше ограничивается ростом устойчивости к ним. В связи с этим активно используются и изучаются возможности воздействия других методов лечения, таких как альтернативные антибактериальные агенты (фосфомицин и др.), прямое введение противомикробных препаратов в предстательную железу, хроническая пероральная антибиотикопрофилактика, фаговая терапия и хирургические вмешательства. Кроме того, важную роль в повышении эффективности лечения пациентов с ХБП придают дополнительному применению в составе комплексной терапии лекарственных препаратов других фармакологических групп и немедикаментозных методов лечения, прежде всего физиотерапевтических методов. При этом большинство специалистов считает целесообразным комбинированное использование нескольких лечебных

физических факторов. Однако остающиеся проблемы лечения таких пациентов и отсутствие достаточных доказательств об эффективности и безопасности новых лечебных опций и различных комбинаций терапевтических методов диктуют необходимость продолжения исследований по оценке перспективных подходов к оптимизации лечебно-диагностической помощи при ХБП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

В проспективное исследование, которое проводилось в период с 2013 по 2018 годы на базе урологического отделения государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Городская клиническая больница» (г. Махачкала), являющегося клинической базой кафедры урологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, и ООО «Медицинский центр «Гепар» (г. Махачкала), включено 154 лица мужского пола с хроническим инфекционным простатитом (ХБП по классификации NIH).

Вся выборка пациентов в зависимости от выбранной тактики лечения была подразделена на 4 рандомно сформированные клинические группы (Рисунок 1):

А) Группа 1 – 43 пациента, которым проводили базисную терапию (антибактериальные средства, α -адреноблокаторы, энзимы, витамины, антиагреганты, массаж предстательной железы) продолжительностью 6 недель.

Б) Группа 2 – 38 пациентов, которым дополнительно к базисной терапии выполнялась трансректальная магнитотерапия в течение 10 дней в режиме одного сеанса в день.

В) Группа 3 – 40 пациентов, которым дополнительно к базисной терапии проводилась трансректальная озонотерапия в течение 10 дней в режиме одного сеанса в день.

Г) Группа 4 – 33 пациента, которым дополнительно к базисной терапии осуществлялось проведение трансректальной магнито- и озонотерапии: на первом этапе – магнитотерапии (10 сеансов в течение 10 дней), на втором этапе – озонотерапии (10 сеансов в течение 10 дней).

Термином «базисная терапия» была названа схема лечения, которая включала препараты, наиболее часто используемые в повседневной практике и допустимые к применению при ХБП [13; 14; 151].

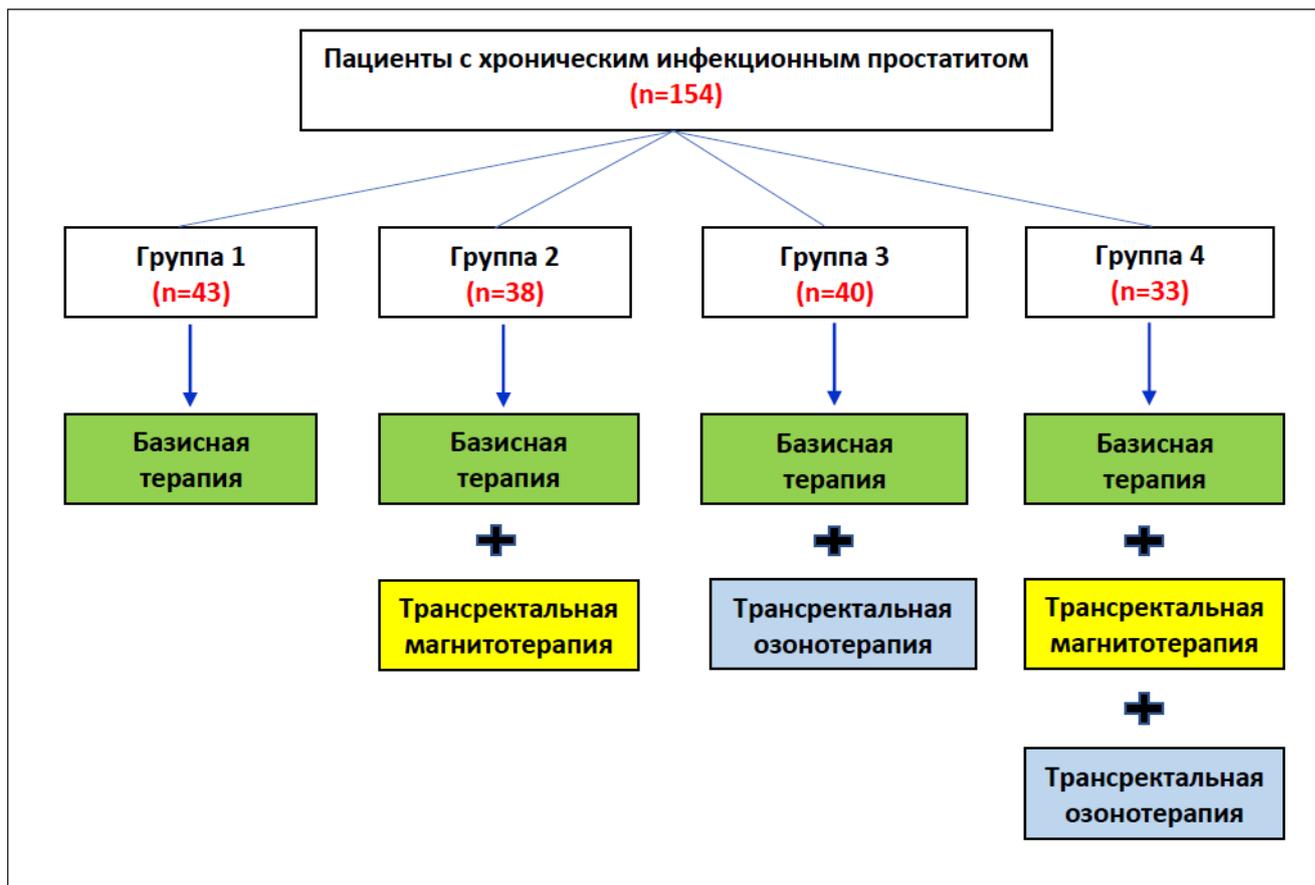


Рисунок 1 – Варианты лечения пациентов с хроническим инфекционным простатитом

Критериями для установления диагноза хронического инфекционного простатита и включения пациентов в исследование служили следующие признаки:

- 1) наличие одного или нескольких клинических симптомов –
 - а) боли в тазовой области (промежности, половом члене, яичках, паховой области, прямой кишке, крестце, над лоном) продолжительностью не менее 3 месяцев;
 - б) расстройство мочеиспускания (учащенное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, слабая или прерывистая струя мочи, боль или ее усиление во время мочеиспускания);
 - в) расстройство эякуляции (боли при/после эякуляции, гемоспермия);
- 2) увеличение количества лейкоцитов (более 10 в поле зрения) в секрете предстательной железы или в моче, полученной после массажа предстательной

железы;

- 3) культуральное подтверждение бактериальной этиологии простатита;
- 4) наличие чувствительности идентифицированного возбудителя ХБП к включенному в стандартную терапию антибактериальному препарату;
- 5) длительность заболевания не менее 6 месяцев;
- 6) возраст от 20 до 50 лет;
- 7) приверженность к назначенному в рамках исследования лечению;
- 8) информированное согласие пациента.

Высеянный бактериальный штамм считали возбудителем простатита, если концентрация колониеобразующих единиц в секрете предстательной железы или моче, полученной после массажа предстательной железы, превышала концентрацию в первой или средней порции мочи в 10 и более раз при проведении четырехстаканной пробы мочи по E.M. Meares и T.A. Stamey (1968) [168].

Критериями исключения служили:

- 1) наличие заболеваний органов мочеполовой системы (мочекаменная болезнь, заболевания мочевого пузыря, рак и доброкачественная гиперплазия предстательной железы, склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры и др.);
- 2) оперативные вмешательства на органах мочевыделительной системы и малого таза в анамнезе;
- 3) воспалительные заболевания прямой кишки;
- 4) указание на проведение комплексной терапии по поводу хронического инфекционного простатита менее чем за 3 месяца до включения в исследование;
- 5) наличие противопоказаний к озono- или магнитотерапии;
- 6) сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- 7) психические заболевания;
- 8) возникновение нежелательных явлений (побочных реакций), связанных с приемом лекарственных средств;
- 9) несоблюдение пациентом режима прохождения диагностических и лечебных процедур.

2.2. Методы диагностики

Объем обязательного обследования пациентов до начала терапии включал следующие методы:

- оценка жалоб;
- сбор анамнеза болезни;
- физикальные методы исследования, в том числе пальцевое ректальное исследование предстательной железы;
- специальные опросники: NIH-CPSI; IPSS/QoL; IIEF-5;
- общий анализ мочи;
- посев мочи;
- 4-стаканная проба мочи (по E.M. Meares и T.A. Stamey, 1968) с обязательным культуральным исследованием секрета предстательной железы и мочи, полученной после массажа предстательной железы;
- трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ);
- урофлоуметрия;
- анализ крови на простатический специфический антиген.

При оценке жалоб к симптомам, характерным для ХБП, были отнесены следующие признаки: учащение мочеиспускания; боль и жжение при мочеиспускании; боль в промежности, паху, области гениталий и прямой кишки, надлобковой, поясничной и крестцовой областях; ночные позывы к мочеиспусканию (ноктурия); затруднения при начале мочеиспускания или ослабление струи мочи; периодическое появление примеси крови в сперме или моче (гематурия); болезненная эякуляция; незначительные подъемы температуры тела.

При изучении анамнестических данных выясняли следующие аспекты: длительность заболевания; вероятные этиологические факторы; частоту обострений; наличие в анамнезе венерических и системных заболеваний; наличие бытовых и профессиональных вредностей; сведения о сексуальной жизни

пациента; наличие вредных привычек; характер проводимого ранее лечения.

Пальцевое ректальное исследование проводили в коленно-локтевом положении. При этом оценивали форму, размеры, консистенцию, четкость границ, симметричность правых и левых долей, болезненность и выраженности срединной борозды предстательной железы, подвижность слизистой прямой кишки над предстательной железой и состояние семенных пузырьков.

Для объективизации клинических признаков заболевания у всех пациентов использовали индекс симптомов ХП – NIH-CPSI (1999) (Рисунок 2). Данная шкала включает 9 вопросов, сгруппированных в три раздела, характеризующих боль и дискомфорт, вызванные заболеванием, мочеиспускание и влияние заболевания на качество жизни. Суммарный показатель шкалы варьирует от 0 до 43 баллов.

Кроме общей суммы баллов, рассчитывали баллы по трем доменам:

- а) «Боль» (вопросы с 1 по 4, сумма от 0 до 21 балла);
- б) «Мочеиспускание» (вопросы 5 и 6, сумма от 0 до 10 баллов);
- в) «Качество жизни» (вопросы с 7 по 9, от 0 до 12 баллов).

Для оценки выраженности симптомов складывали сумму баллов по доменам «Боль» и «Мочеиспускание» (интервал 0–31) и определяли степень тяжести заболевания по данной анкете следующим образом:

- а) 0–9 баллов – незначительно выраженные симптомы;
- б) 10–18 баллов – умеренно выраженные симптомы;
- в) от 19 до 31 балла – тяжелые симптомы.

ИНДЕКС ШКАЛЫ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА И СИНДРОМА ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ У МУЖЧИН (ХП-СХТБ) ПО ВЕРСИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ИНСТИТУТА ЗДОРОВЬЯ США NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CHRONIC PROSTATITIS SYMPTOM INDEX (NIH-CPSI)										
Домен I. Боль или дискомфорт.										
1. За последнюю неделю испытывали ли Вы боль или дискомфорт в следующих местах?										
Да Нет										
1а. Область между прямой кишкой и яичками (промежность)										
1										
1б. Яички										
1										
1в. Головка полового члена, вне связи с мочеиспусканием										
1										
1г. Ниже пояса, в области лобка, мочевого пузыря, в паху										
1										
2. За последнюю неделю испытывали ли Вы:										
Да Нет										
2а. Боль или жжение при мочеиспускании?										
1										
2б. Боль или дискомфорт во время или после семяизвержения (оргазма)?										
1										
3. Как часто Вы испытываете дискомфорт в областях, указанных в пункте 1 домена I?										
Никогда										
0										
Редко										
1										
Иногда										
2										
Часто										
3										
Обычно										
4										
Всегда										
5										
4. Какому номеру соответствует интенсивность боли, которую Вы испытывали за последнюю неделю?										
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10										
Нет боли Тяжелейшая боль										
Сумма баллов по домену I:										
Домен II. Мочеиспускание.										
5. Как часто за последнюю неделю Вы испытывали чувство неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?										
Никогда										
0										
Меньше чем в 1 случае из 5										
1										
Меньше чем в половине случаев										
2										
Примерно в половине случаев										
3										
Более чем в половине случаев										
4										
Почти всегда										
5										
<small>Таблица модифицирована с разрешения Litwin MS, McNaughton-Collins M' Fowler FJ, et al. The NIH Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). Development and validation of a new outcomes measure. J Urol. In press.</small>										
6. Как часто в течение последней недели Вам приходилось мочиться чаще чем каждые 2 часа?										
Никогда										
0										
Менее чем 1 раз из 5										
1										
Менее чем в половине случаев										
2										
В половине случаев										
3										
Более чем в половине случаев										
4										
Почти всегда										
5										
Сумма баллов по домену II:										
Домен III. Влияние симптомов на Вашу жизнь.										
7. Как часто за последнюю неделю имеющиеся у Вас симптомы мешали Вам делать то, чем Вы обычно занимаетесь (работа, досуг и т.д.)?										
Никогда										
0										
Незначительно										
1										
Умеренно или некоторой степени										
2										
Очень сильно										
3										
8. Как часто за последнюю неделю Вы думали об имеющихся у Вас симптомах?										
Никогда										
0										
Незначительно										
1										
Умеренно или некоторой степени										
2										
Очень сильно										
3										
Сумма баллов по домену III:										
Домен IV. Качество жизни.										
9. Как бы Вы чувствовали себя если бы Вам довелось провести остаток жизни с теми симптомами, которые наблюдались у Вас в течение последней недели?										
Замечательно										
0										
Удовлетворенным										
1										
В большей степени удовлетворенным										
2										
Смешанно (наполовину удовлетворенным, наполовину нет)										
3										
В большей степени неудовлетворенным										
4										
Несчастливым										
5										
Ужасно										
6										
Сумма баллов по доменам Индекса шкалы симптомов										
Боль: Сумма подпунктов 1а, 1б, 1в, 1г, 2а, 2б, 3 и пункта 4										
Симптомы связанные с мочеиспусканием: Сумма пунктов 5 и 6										
Влияние на качество жизни: Сумма пунктов 7, 8, и 9										
Боль и мочеиспускание: Сумма пунктов от 1 до 6										
Общая сумма баллов:										
(1) Подсчитайте отдельно сумму баллов по доменам (боль, мочеиспускание, влияние на Вашу жизнь, качество жизни).										
(2) Сложите сумму баллов по доменам боль и мочеиспускание (интервал 0-31), получив при этом "оценку выраженности симптомов".										
Незначительно выраженные симптомы = 0-9,										
Средне выраженные симптомы =10-18										
Тяжелые симптомы =19-31.										
(3) Рассчитайте и запишите общую сумму баллов (интервал 0-43), которая определяется как "общая оценка." Оцените пациента по данной шкале при первом визите и затем периодически проводите оценку в ходе лечения или наблюдения, сравнивая с изначальным показателем и с установленными нормами.										

Рисунок 2 – Индекс шкалы симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин (NIH-CPSI)

Для объективизации жалоб пациентов на нарушения мочеиспускания дополнительно использовали анкету IPSS (1992): оценивали общее количество баллов, количество баллов по домену «Ирритативные симптомы» (симптомы накопления по вопросам 2, 4, 7) и домену «Обструктивные симптомы» (симптомы опорожнения по вопросам 1, 3, 5, 6) (Рисунок 3).

ВОПРОСЫ	0	1	2	3	4	5
	никогда	реже, чем 1 раз в неделю	реже, чем в половине случаев	примерно в половине случаев	чаще, чем в половине случаев	почти всегда
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?						
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?						
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?						
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?						
8. Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?			прекрасно	0	неудовлетворительно	4
			хорошо	1	плохо	5
			удовлетворительно	2	очень плохо	6
			смешанное чувство	3		

Рисунок 3 – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS)

По данным анкеты IPSS, легкую степень выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) устанавливали при показателях 7 и менее баллов,

умеренную степень – от 8 до 19 баллов и тяжелую степень – более 19 баллов. QoL оценивали по вопросу, который прилагается к анкете IPSS и подразумевает градацию на 7 уровней – от 0 до 6 баллов.

Для оценки нарушений эректильной функции использовали анкету IIEF-5 (1998) (Рисунок 4). При этом степень тяжести эректильной дисфункции определяли по следующей градации: от 17 до 21 балла – легкая степень; от 12 до 16 баллов – легкая/умеренная степень (промежуточная между легкой и умеренной степенями); от 8 до 11 баллов – умеренная степень; 7 и менее баллов – тяжелая степень.

1. Как Вы оцениваете степень Вашей уверенности в том, что Вы можете достичь и удержать эрекцию?		Очень низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Очень высокая
		1	2	3	4	5
2. Когда при сексуальной стимуляции у Вас возникала эрекция, как часто она была достаточной для введения полового члена во влагалище?	Сексуальной активности не было	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
3. При половом акте как часто Вам удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
4. При половом акте было ли Вам трудно сохранять эрекцию до завершения полового акта?	Не пытался совершить половой акт	Чрезвычайно трудно	Очень трудно	Трудно	Немного трудновато	Нетрудно
	0	1	2	3	4	5
5. При попытках совершить половой акт часто Вы были удовлетворены?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5

Рисунок 4 – Международный индекс эректильной функции (IIEF-5)

Общий анализ и посев мочи проводили по стандартным методикам.

Четырехстаканную пробу мочи по методу Meares-Stamey (1968)

выполняли следующим образом: 1-я пробирка – первые выделенные 10–15 мл мочи; 2-я пробирка – средняя порция мочи; 3-я пробирка – секрет предстательной железы, выделившийся после соответствующего массажа предстательной железы; 4-я пробирка – первые 10–15 мл мочи, выделившейся после массажа предстательной железы.

Для определения степени активности воспалительного процесса в предстательной железе проводили микроскопическое и бактериологическое исследование ее секрета. Для этой цели каплю секрета, полученного при массаже предстательной железы, помещали на предметное стекло, а сверху накладывали покровное стекло. Под микроскопом (с увеличением в 40 раз) подсчитывали количество лейкоцитов, эритроцитов, лецитиновых зерен и эпителиальных клеток в поле зрения. Чувствительность выделенных в секрете предстательной железы микроорганизмов определяли к 30 антибиотикам различных фармакологических групп.

В качестве подтверждения, что выделенные культуры получены из предстательной железы, использовали один из следующих бактериологических критериев:

а) образец простатического секрета содержит бактериальные патогены одного штамма в титре 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл и более при условии стерильной второй порции мочи;

б) образец простатического секрета содержит количество бактерий, десятикратно превышающее количество бактерий во второй порции мочи;

в) образец простатического секрета содержит более 10^3 КОЕ/мл характерных бактериальных патогенов, отличных от бактерий во второй порции мочи.

Основным лабораторным признаком ХП считали обнаружение в простатическом секрете более 10 лейкоцитов в поле зрения, находящихся в скоплениях. Дополнительно использовали содержание лецитиновых зерен в простатическом секрете как косвенный показатель, указывающий на

распространенность (степень выраженности) воспалительного процесса. С учетом отмеченных обстоятельств нормальными считались следующие показатели простатического секрета: лейкоциты до 10 в поле зрения, эритроциты и микрофлора отсутствуют, лецитиновые зерна представлены обильно.

При проведении урофлоуметрии оценивали следующие показатели: максимальную скорость мочеиспускания (Q_{max}), среднюю скорость мочеиспускания (Q_{ave}) и объем остаточной мочи. Для повышения достоверности исследования процедуру проводили каждому пациенту не менее трех раз и при объеме выделенной мочи не менее 150 мл.

При выполнении ТРУЗИ производили общую оценку состояния предстательной железы, мочевого пузыря и определяли количество остаточной мочи. При этом оценивали следующие признаки предстательной железы: объем, однородность эхоструктуры, выраженность фиброзно-склеротических изменений; наличие и размер кальцинатов.

2.3. Методы лечения

Стандартная терапия в общей сложности проводилась в течение 6 недель и включала в себя следующие препараты:

- фторхинолон (левофлоксацин 500 мг 1 раз в день в течение 6 недель);
- α -адреноблокатор (тамсулозин 0,4 мг 1 раз в день в течение 6 недель);
- нестероидное противовоспалительное средство (нимесулид 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней – 3 курса с 10-дневными перерывами между ними);
- ферментный препарат (бювгилуронидаза азоксимер 3000 МЕ: по 1 суппозиторию через день – 20 введений);
- препарат, улучшающий микроциркуляцию (пентоксифиллин 300 мг в сутки по 1 таблетке 3 раза в день в течение 6 недель);
- витамин (витамин D₃ 1000 МЕ 2 раза в день в течение 6 недель);
- массаж предстательной железы (10 сеансов через день).

Выбор левофлоксацина среди представителей класса фторхинолонов в качестве антибактериального средства был обусловлен тем, что он представляет собой третье поколение фторхинолонов (большинство обычно применяемых с этой целью препаратов относится ко второму поколению), обладает достаточно высокой антибактериальной эффективностью и удобным для пациента режимом дозирования (один раз в сутки). Для обеспечения равных базовых условий при назначении различных вариантов лечения в исследование были включены только пациенты, у которых выявленный перед началом лечения возбудитель ХБП был чувствителен к левофлоксацину. Если в ходе повторно проведенных через 3 и 12 месяцев после курса терапии посевов секрета предстательной железы или порции мочи после массажа предстательной железы выявляли микрофлору, резистентную к левофлоксацину, такие пациенты подлежали исключению из исследования. Такой подход был выбран для максимального повышения точности оценки вклада дополнительных лечебных опций – магнито- и озонотерапии, так как применение различных антибактериальных средств привело бы к затруднению разграничения роли антибактериального препарата и дополнительных методов терапии.

Трансректальный подход к применению магнитотерапии был обоснован техническими расчетами и подбором оборудования, позволяющим обеспечить максимальный терапевтический эффект данного физического фактора в зоне предстательной железы. Трансректальный способ применения озонотерапии был обусловлен анатомо-топографической близостью прямой кишки и предстательной железы, что, на наш взгляд, способствует большей эффективности воздействия озонированных растворов на ткани предстательной железы. При комбинации магнито- и озонотерапии выбор очередности их применения был основан на предположении, что магнитотерапия на первом этапе лечения обуславливает устранение эпителиальных и гнойных «пробок», вызывающих обструкцию выводных протоков предстательной железы, а на втором этапе на фоне удовлетворительной проходимости выводных протоков предстательной железы озонотерапия обеспечивает оптимальную санацию патологических очагов.

Методика трансректальной магнитотерапии

При проведении трансректальной магнитотерапии применяли постоянное и низкочастотное магнитное поле (НЧМП). Последнее создавали с помощью индуктора – катушки индуктивности со встроенным магнитопроводом, который увеличивает индукцию поля, создаваемого протекающим по катушке током. Конструкция индуктора была основана на расчетах индукции НЧМП в компьютерной программе моделирования ELCUT. Подобранный таким образом индуктор содержит 200 витков обмоточного провода ПЭТВ диаметром 0,1 мм, намотанного виток к витку на стержне из феррита М400-НМ диаметром 6 мм и длиной 25 мм. Обмотка залита электротехническим лаком. Сопротивление обмотки постоянному току 5,8 Ом, номинальный ток 0,03 А. Рассчитанная и экспериментально полученная с помощью миллитесламетра ТПМ-250 в диапазоне частот 10–400 Гц зависимость амплитуды магнитной индукции от расстояния от торца магнитопровода показана на Рисунке 5. При этом область магнитного поля, покрывающая предстательную железу, находится в пределах от 0,2 до 10 мТл.

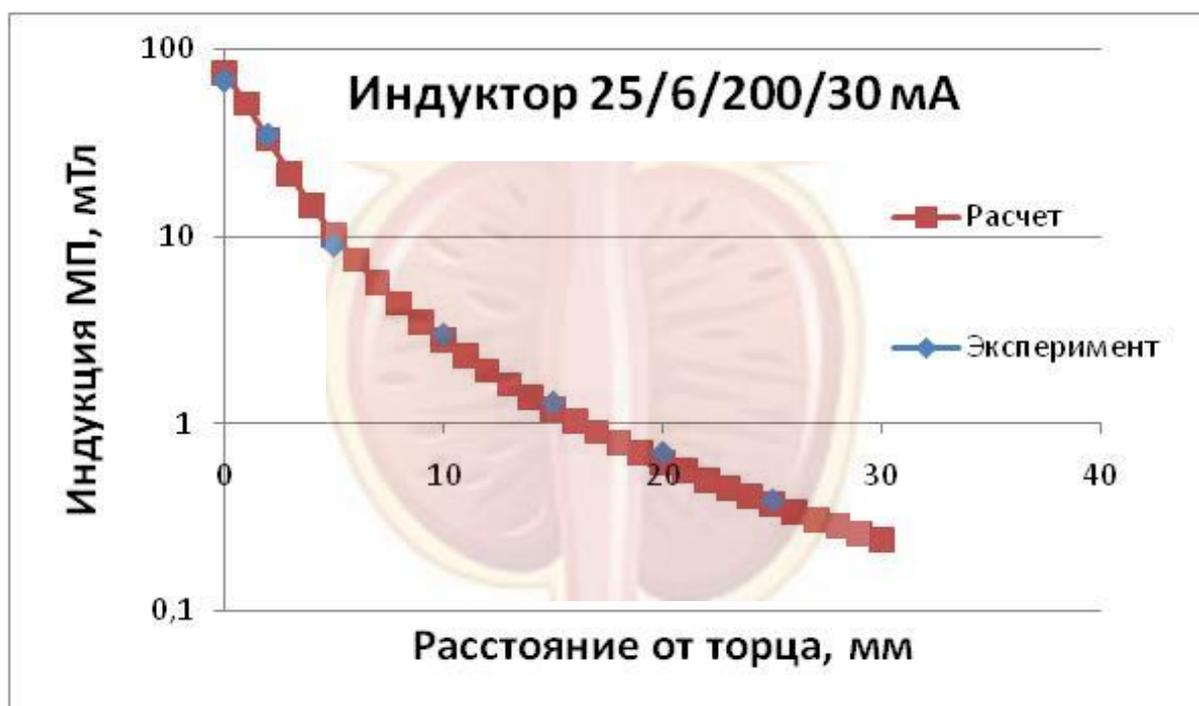


Рисунок 5 – Зависимость индукции НЧМП от расстояния от торца магнитопровода

Данный индуктор помещается в ректальный зонд приемлемого размера и обеспечивает вышеуказанные параметры НЧМП внутри предстательной железы (Рисунок 6).

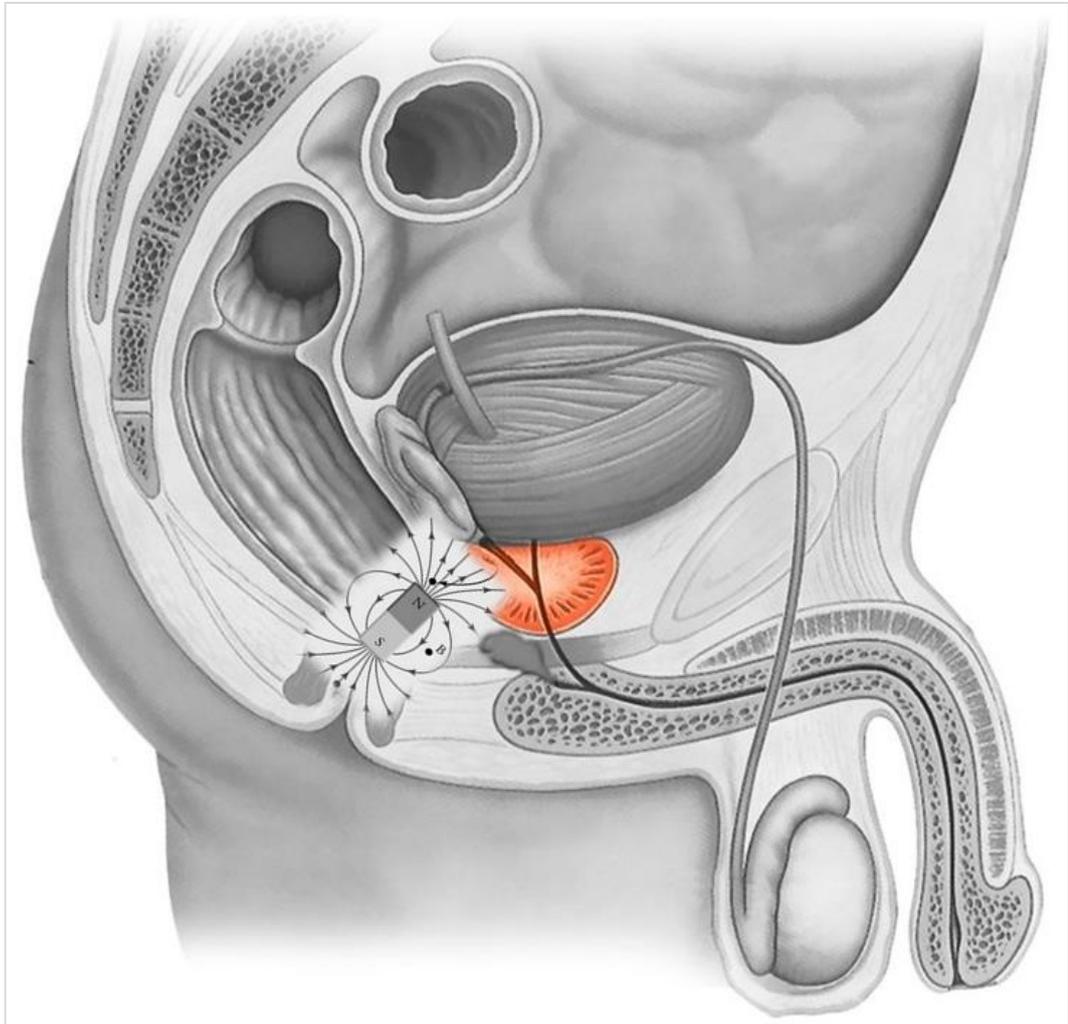


Рисунок 6 – Схема трансректального воздействия магнитного поля на предстательную железу

С целью размещения разработанного индуктора НЧМП в прямую кишку и проведения трансректальной магнитотерапии нами было использовано устройство для магнитофореза, которое было создано сотрудниками Дагестанской государственной медицинской академии и на которое был получен патент на полезную модель № 48787 от 10.11.2005 г. [121] (Рисунок 7). Данное устройство не относится к аппаратуре серийного типа производства, предполагает использование разрешенных для терапевтических целей на

территории Российской Федерации параметры магнитного поля и впервые было успешно применено при лечении острого парапроктита [121]. Применение указанного устройства в настоящем исследовании у больных хроническим инфекционным простатитом было одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Рисунок 7 – Устройство для магнитофореза

Это устройство представляет собой описанный выше индуктор НЧМП (1,2), помещенный в силиконовую двухпросветную трубку (3) с герметичным концом, внутренним диаметром 7 мм, внешним 9 мм, залитую компаундом. Имеются 2 вывода из провода во фторопластовой изоляции (4) для

подключения индуктора к источнику питания. В стенке трубки имеется микроирригатор (5) с боковыми наружными отверстиями на уровне индуктора для введения в полость лекарственной смеси. Для контроля температуры имеется термистор (6), выводы которого подключены к измерителю температуры (Рисунок 8). Для питания индуктора используется источник постоянного и переменного тока, обеспечивающий ток в интервале 0–0,2 А в нагрузке до 100 Ом в диапазоне частот от 0 до 1000 Гц.

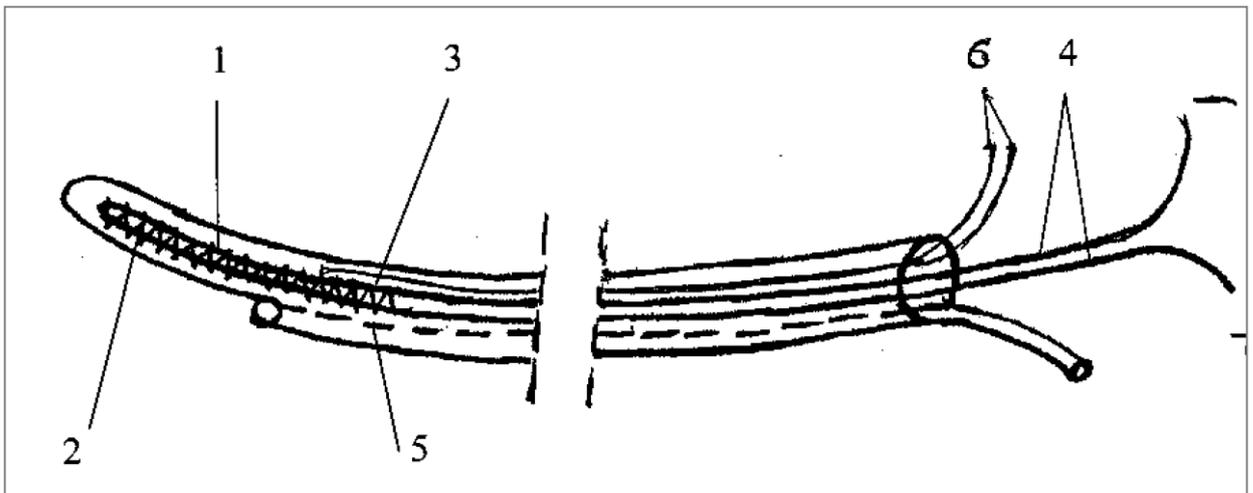


Рисунок 8 – Схема устройства для магнитофереза:
1, 2 – индуктор НЧМП; 3 – двухпросветная трубка; 4 – выводы для подключения к источнику питания; 5 – микроирригатор; 6 – термистор

Продолжительность одного сеанса трансректальной магнитотерапии с помощью данного устройства составляла 15 минут, а всего выполняли 10 таких сеансов – ежедневно по одному сеансу.

Методика трансректальной озонотерапии

Суть методики заключалась в том, что в положении лежа на боку с согнутыми и прижатыми к животу коленями в прямую кишку вводили 20 мл озонированного раствора с концентрацией озона 1200 мкг/л при длительности процедуры от 5 минут с последующим увеличением до 25 минут. При этом озонированный 0,9% раствор хлорида натрия получали с помощью установки для получения озонированных растворов с заранее заданной концентрацией ОЖК-1 или установки УОТА-60-01 «Медозон», затем данный раствор вводили в течение

15–20 минут после его озонирования (Рисунок 9). Данную процедуру проводили 1 раз в сутки после очистительной клизмы, а всего на курс лечения выполняли 10 таких процедур. Указанная аппаратура для проведения озонотерапии зарегистрирована в Российской Федерации и одобрена Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для использования в рамках данной диссертационной работы.



Рисунок 9 – Установка УОТА-60-01 «Медозон» для проведения озонотерапии

После сеансов трансректальной магнито- и озонотерапии не проводили ректоскопию пациентам с целью оценки слизистой прямой кишки, так как ни в одном наблюдении соответствующих жалоб не было отмечено, а также имеются сообщения о безопасном трансректальном использовании обоих методов лечения при различных нозологических формах.

2.4. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12.0. Количественные данные оценивали на вид распределения с применением критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение всех исследуемых признаков не соответствовало закону нормального распределения, для их описания использованы следующие характеристики: число объектов исследования (n), медиана (Me), нижний (Q_{25%}) и верхний (Q_{75%}) квартили. Качественные признаки представлены в виде их абсолютной (n) и относительной (%) частот. При сравнении всех четырех групп пациентов по количественным признакам использовали критерий ANOVA Краскела-Уоллиса, по качественным признакам – критерий χ^2 . Сопоставление групп по динамике клинических параметров проводили с помощью критерия Вилкоксона. При всех статистических тестах различие между группами считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД ЛЕЧЕНИЕМ

3.1. Возраст

Возраст всех включенных в исследование пациентов варьировал в интервале от 21 года до 50 лет, а Ме [Q_{25%}; Q_{75%}] возраста пациентов составила 36 [28; 44] лет. Распределение пациентов по возрастным интервалам в исследуемых группах представлено в Таблице 2. При этом было установлено, что большая часть пациентов была представлена возрастным диапазоном от 31 года до 40 лет. Это свидетельствует о том, что заболеваемость ХБП приходится преимущественно на период жизни максимальной физической и трудовой активности мужчин.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрастным интервалам, n (%)

Возрастной диапазон, лет	Всего (n=154)	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)
21-30	42 (27,3%)	11 (25,6%)	10 (26,3%)	12 (30,0%)	9 (27,3%)
31-40	60 (39,0%)	16 (37,2%)	16 (42,1%)	15 (37,5%)	12 (36,4%)
41-50	52 (33,8%)	16 (37,2%)	12 (31,6%)	13 (32,5%)	12 (36,4%)
Итого	154 (100%)	43 (100%)	38 (100%)	40 (100%)	33 (100%)

По возрасту пациентов статистически значимых различий между группами не выявлено (критерий Краскела-Уоллиса; $p=0,542$). При этом Ме [Q_{25%}; Q_{75%}] пациентов в группе 1 составила 38 [30; 44] лет, в группе 2 – 36 [28; 43] лет, в группе 3 – 35 [27; 43] лет, в группе 4 – 35 [28; 42] лет (Рисунок 10).

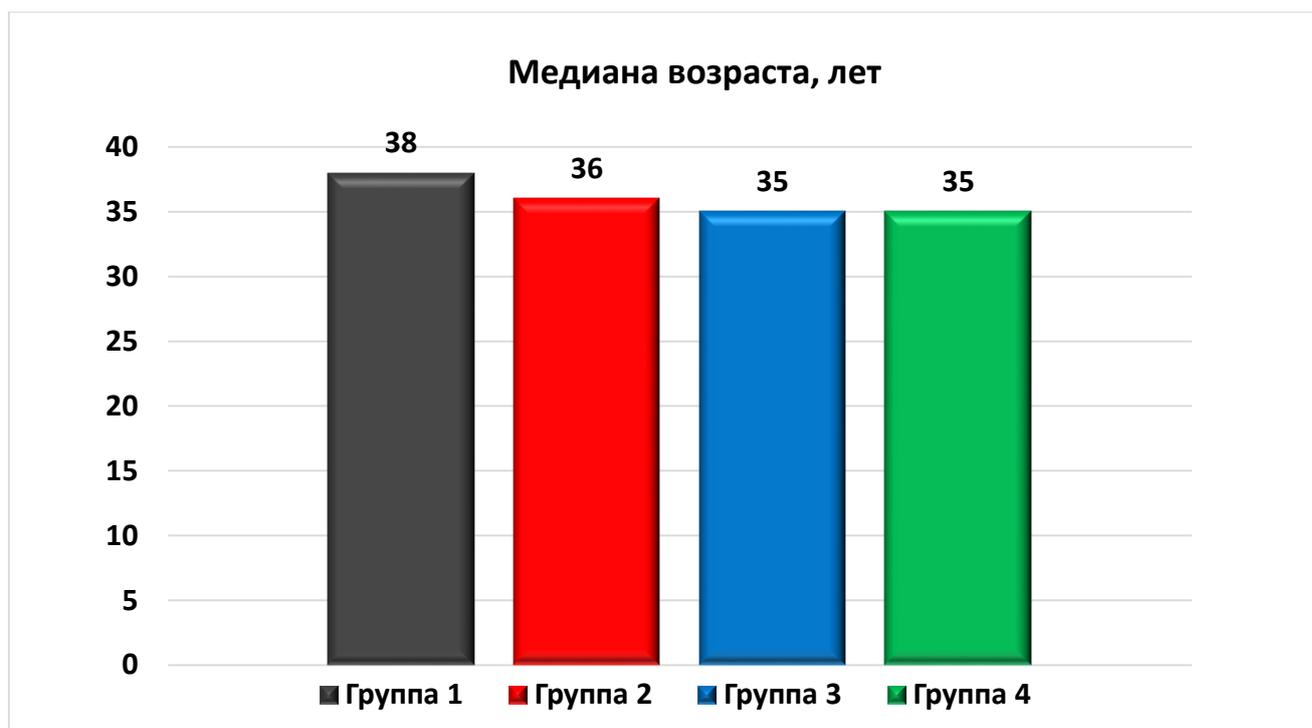


Рисунок 10 – Сравнение групп пациентов по возрасту

3.2. Анамнез заболевания и сопутствующие заболевания

Среди общей выборки пациентов длительность заболевания согласно данным анамнеза колебалась от 12 до 84 месяцев. При этом Ме [Q_{25%}; Q_{75%}] продолжительности течения заболевания составила 46 [42; 50] месяцев. Характер распределения пациентов по давности заболевания представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по длительности заболевания, n (%)

Длительность заболевания	Всего (n=154)	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)
До 24 мес.	44 (28,6%)	13 (30,2%)	11 (28,9%)	11 (27,5%)	9 (27,3%)
От 24 до 60 мес.	61 (39,6%)	16 (37,2%)	15 (39,5%)	17 (42,5%)	13 (39,4%)
Свыше 60 мес.	49 (31,8%)	14 (32,6%)	12 (31,6%)	12 (30,0%)	11 (33,3%)
Итого	154 (100%)	43 (100%)	38 (100%)	40 (100%)	33 (100%)

Данные Таблицы 3 указывают на то, что основная часть пациентов обратилась в поздние сроки заболевания – после 2 лет от начала первых проявлений различных клинических признаков. Только менее 1/3 пациентов имели сроки давности заболевания менее 2 лет от момента дебюта ХБП. Необходимо понимать, что это обстоятельство может служить неблагоприятным фактором в отношении достижения успеха лечения пациентов данной категории.

Сравнение групп пациентов по длительности заболевания показало, что между ними не существует достоверного различия по данному критерию (критерий Краскела-Уоллиса; $p=0,735$). При этом Ме [Q_{25%}; Q_{75%}] срока давности заболевания среди пациентов группы 1 составила 46 [42; 50] месяцев, группы 2 – 43 [39; 47] месяца, группы 3 – 48 [44; 52] месяцев, группы 4 – 46 [42; 51] месяцев (Рисунок 11).

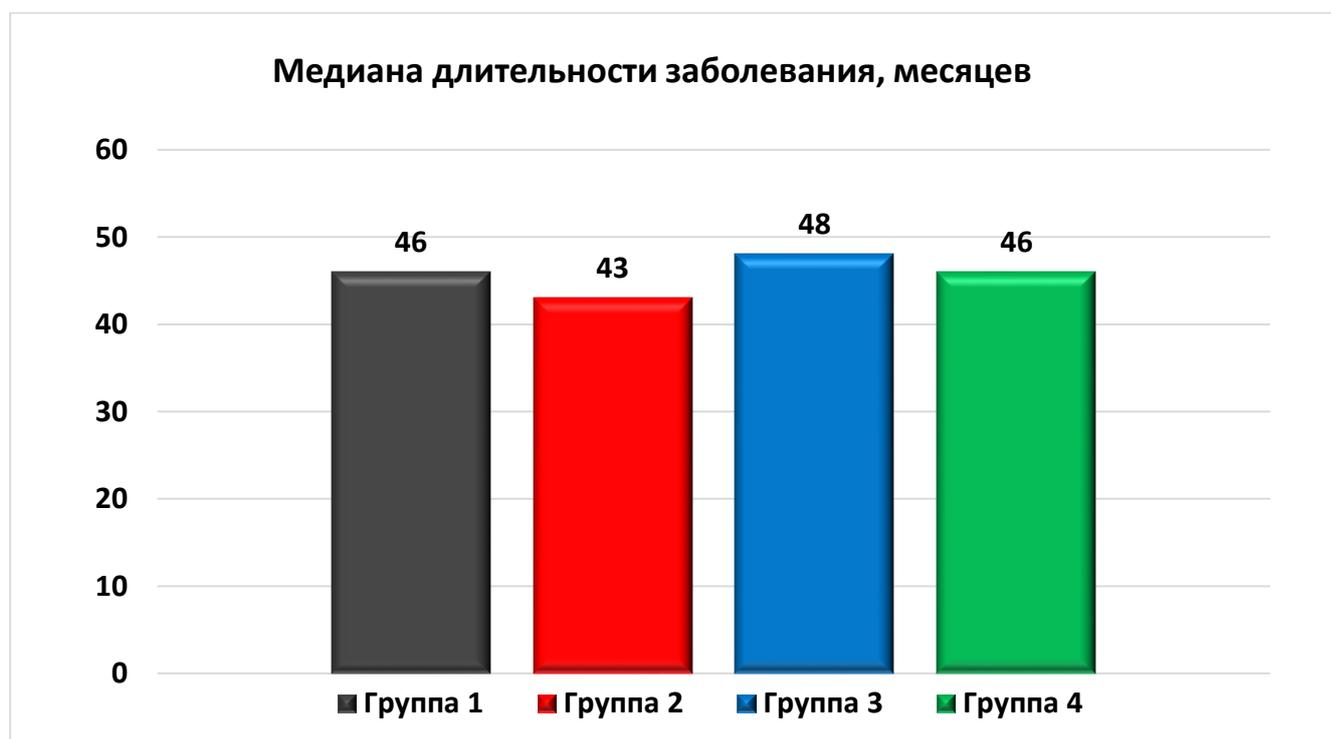


Рисунок 11 – Сравнение групп пациентов по длительности анамнеза заболевания

Сопутствующая патология выявлена всего у 25 (16,2%) пациентов: у 4 (9,3%) пациентов – из группы 1, у 8 (21,1%) пациентов – из группы 2, у 8 (20,0%) пациентов – из группы 3 и у 5 (15,2%) пациентов – из группы 4 (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота встречаемости сопутствующих заболеваний, n (%)

Сопутствующие заболевания	Всего (n=154)	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)
Хронический гастрит	2 (1,3%)	1 (2,3%)	0	1 (2,5%)	0
Гипертоническая болезнь	4 (2,6%)	0	2 (5,3%)	1 (2,5%)	1 (3,0%)
Хронический холецистит	4 (2,6%)	1 (2,3%)	2 (5,3%)	1 (2,5%)	0
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2 (1,3%)	1 (2,3%)	0	0	1 (3,0%)
Мочекаменная болезнь	4 (2,6%)	0	1 (2,6%)	2 (5,0%)	1 (3,0%)
Бронхиальная астма	1 (0,6%)	0	0	1 (2,5%)	0
Хронический пиелонефрит	6 (3,9%)	1 (2,3%)	2 (5,3%)	1 (2,5%)	2 (6,1%)
Сахарный диабет	2 (1,3%)	0	1 (2,6%)	1 (2,5%)	0
Итого	25 (16,2%)	4 (9,3%)	8 (21,1%)	8 (20,0%)	5 (15,2%)

При сопоставлении групп по сопутствующей патологии статистически значимых различий между ними не обнаружено (критерий χ^2 ; $p=0,441$).

По поводу сопутствующих заболеваний больные получали лечение в соответствии с рекомендациями профильных специалистов, однако на момент проведения настоящего исследования указанные сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии, и основные жалобы данных пациентов были обусловлены проявлениями ХП.

3.3. Клинические симптомы

С учетом большого разнообразия клинических проявлений ХП все симптомы данного заболевания у исследуемой когорты пациентов нами были объединены в следующие основные синдромы: болевой, дизурический и

копулятивной дисфункции. Анализ жалоб данных пациентов выявил следующую частоту встречаемости наиболее распространенных симптомокомплексов ХП: болевой синдром отмечен у 120 (77,9%) человек, дизурический синдром – у 106 (68,8%) человек, различные нарушения половой функции – у 34 (22,1%) человек. Распределение указанных синдромов среди каждой из групп пациентов продемонстрировано в Таблице 5. Следует добавить, что у многих пациентов имело место наличие нескольких синдромов. Частота встречаемости отмеченных клинических признаков в разных группах имела схожую картину. Поэтому закономерными стали результаты статистических тестов, показавших отсутствие значимых различий между группами по всем трем ключевым синдромам ХП.

Таблица 5 – Частота выявления наиболее распространенных синдромов ХП, n (%)

Синдром ХП	Всего (n=154)	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	р (по критерию χ^2)
Болевой синдром	120 (77,9%)	32 (74,4%)	30 (78,9%)	31 (77,5%)	27 (81,8%)	0,731
Дизурический синдром	106 (68,8%)	28 (65,1%)	25 (65,8%)	27 (67,5%)	26 (78,8%)	0,401
Нарушения половой функции	34 (22,1%)	9 (20,9%)	8 (21,1%)	8 (20,0%)	9 (27,3%)	0,857

Преобладающим в клинической картине заболевания у исследуемых пациентов был болевой синдром. Чаще всего пациенты ощущали боли в нижней части живота – над лоном (в 42,9%). Как правило, они характерным жестом указывали на локализацию болевых ощущений в этой области. Чуть реже пациенты отмечали локализацию болей в промежности (в 39,6%). Из других относительно частых зон иррадиации болевых ощущений можно отметить прямую кишку (в 13,0%) и мошонку (в 7,8%). При этом необходимо понимать, что у ряда пациентов наблюдали наличие болей в нескольких областях.

Распределение пациентов внутри каждой группы в зависимости от локализации болевого синдрома показано в Таблице 6. При этом было установлено, что данные группы пациентов не имели различий по данному признаку.

Таблица 6 – Локализация боли у пациентов с ХП, n (%)

Локализация боли	Всего (n=154)	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p (по критерию χ^2)
Промежность	61 (39,6%)	16 (37,2%)	15 (39,5%)	16 (40,0%)	14 (42,4%)	0,909
Над лобком	66 (42,9%)	18 (41,9%)	17 (44,7%)	15 (37,5%)	16 (48,5%)	0,829
Мошонка	12 (7,8%)	4 (9,3%)	2 (5,3%)	3 (7,5%)	3 (9,1%)	0,857
Прямая кишка	20 (13,0%)	6 (14,0%)	5 (13,2%)	5 (12,5%)	4 (12,1%)	0,981

Такое разнообразие локализации болей обусловлено иррадиацией болевых ощущений из предстательной железы вследствие наличия обширных соматических и вегетативных нервных связей. Кроме того, подобная иррадиация может быть связана и с вовлечением в патологический процесс семенных пузырьков и куперовых желез. Интенсивность болей при этом была различной – от едва заметных ощущений, характеризующихся как дискомфорт, до выраженных болевых проявлений. Нами была установлена определенная зависимость характера болей от половой деятельности. Чаще всего появление либо усиление болей было ассоциировано с воздержанием или, наоборот, с чрезмерной сексуальной активностью. Помимо этого, наблюдались также оргастические рези/боли в промежности вследствие раздражения воспаленной слизистой оболочки задней уретры. В целом ассоциация болей с половой деятельностью в исследуемых группах имела следующую частотность: в группе 1 – у 12 (27,9%) пациентов, в группе 2 – у 11 (28,9%) пациентов, в группе 3 – у 12 (30,0%)

пациентов, в группе 4 – у 10 (30,3%) пациентов.

Следующими по частоте встречаемости у пациентов были жалобы на различные расстройства мочеиспускания. Дизурические симптомы при ХП обычно проявляются в виде учащенного мочеиспускания, императивных позывов и чувства неполного опорожнения мочевого пузыря. Эти симптомы обусловлены распространением воспалительного процесса на заднюю уретру и шейку мочевого пузыря, являющуюся основной рефлексогенной зоной, обеспечивающей акт мочеиспускания, а также рубцовыми изменениями в данной зоне.

Дизурические нарушения у пациентов из нашего исследования чаще всего отмечались в начале заболевания и проявлялись в виде учащения, а затем и некоторого затруднения мочеиспускания. В дальнейшем эти расстройства несколько ослабевали, по-видимому, благодаря развитию адаптационных механизмов. Наиболее частым дизурическим симптомом было учащенное мочеиспускание, а из других распространенных расстройств мочеиспускания можно указать болезненное мочеиспускание и ноктурию (от 3 до 6 раз за ночь). Характер распределения пациентов внутри каждой группы в зависимости от наиболее частых дизурических симптомов продемонстрирован в Таблице 7. Между сравниваемыми группами пациентов не выявлено значимых различий по частоте дизурических нарушений.

Таблица 7 – Частота дизурических симптомов, n (%)

Дизурические симптомы	Всего (n=154)	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p (по критерию χ^2)
Учащенное мочеиспускание	72 (46,8%)	19 (44,2%)	18 (47,4%)	18 (45,0%)	17 (51,5%)	0,906
Болезненное мочеиспускание	48 (31,2%)	14 (32,6%)	11 (28,9%)	13 (32,5%)	10 (30,3%)	0,834
Ноктурия	11 (7,1%)	4 (9,3%)	2 (5,3%)	3 (7,5%)	2 (6,1%)	0,841

Половые расстройства при ХП носят разнообразный характер. Наиболее частым (в 50%) проявлением сексуальных нарушений среди данной выборки служило преждевременное семяизвержение, связанное с уменьшением порога возбудимости оргастического центра, в сочетании с притуплением остроты оргастических ощущений («стертый оргазм»), которое объясняется атонией и зиянием устьев семявыбрасывающих протоков и связанным с этим уменьшением силы истечения струи спермы, раздражающей рецепторы оргастических ощущений, расположенные на поверхности семенного бугорка. Сексуальные нарушения имели определенную фазовость. Так, в начальной фазе развития ХП возникающее при этом воспаление задней уретры приводит к постоянному раздражению семенного бугорка, что влечет за собой появление ускорения эякуляции и стертости оргастических ощущений (утрата оргазма – в 12,3%). В последующем вследствие истощения функционального эрекцияльного центра происходило ослабление эрекции (в 31,8%). Болезненная эякуляция встречалась у 18,8% пациентов, в том числе в 5,2% наблюдений оргастические и посторгастические боли привели к воздержанию от половой активности. Частота встречаемости указанных сексуальных нарушений среди групп приведена в Таблице 8. При этом указанные группы не имели существенных различий по данному признаку.

Таблица 8 – Частота половых расстройств, n (%)

Характер половых расстройств	Всего (n=154)	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p (по критерию χ^2)
Преждевременное семяизвержение	77 (50,0%)	23 (53,5%)	18 (47,4%)	19 (47,5%)	17 (51,5%)	0,785
Ослабление эрекции	49 (31,8%)	14 (32,6%)	12 (31,6%)	13 (32,5%)	10 (30,3%)	0,899
Болезненная эякуляция	29 (18,8%)	8 (18,6%)	7 (18,4%)	8 (20,0%)	6 (18,2%)	0,919
Утрата оргазма	19 (12,3%)	6 (14,0%)	4 (10,5%)	5 (12,5%)	4 (12,1%)	0,797

Усугубление и затяжное течение ХП вследствие неэффективности лечения у 28 (18,2%) пациентов привело к психоэмоциональным нарушениям. Чаще они проявлялись депрессией и повышенной внушаемостью, поэтому их опрос проводили очень деликатно, помня о возможности ятрогенного расширения имеющейся симптоматики после неосторожно заданных «наводящих» вопросов.

3.4. Результаты использования специальных опросников

Данные обследования пациентов до начала лечения с помощью анкеты NIH-CPSI включены в Таблицу 9. При сравнении групп пациентов по базовым значениям NIH-CPSI выявлено, что между данными группами не существуют статистически значимых различий как по отдельным доменам, так и по итоговому показателю данного опросника.

Таблица 9 – Ме [Q_{25%}; Q_{75%}] показателей анкеты NIH-CPSI, баллы

Индекс по NIH-CPSI	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	р (критерий Краскела- Уоллиса)
Домен «Боль»	13 [11; 14]	12 [11; 14]	12 [11; 13]	12 [11; 14]	0,914
Домен «Мочеиспускание»	5 [4; 5]	5 [4; 5]	5 [4; 5]	4 [4; 5]	0,925
Домен «Качество жизни»	7 [6; 8]	7 [6; 8]	7 [6; 8]	7 [6; 8]	0,921
Общая сумма баллов	25 [22; 27]	24 [22; 26]	24 [22; 26]	24 [22; 26]	0,910

По результатам использования анкеты IPSS преобладала ирритативная симптоматика. При этом между всеми группами пациентов не было установлено достоверных различий как по суммарному показателю, так и по отдельным доменам данной анкеты (Таблица 10).

Таблица 10 – Ме [Q_{25%}; Q_{75%}] показателей анкеты IPSS, баллы

Индекс по IPSS	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	р (критерий Краскела- Уоллиса)
Домен «Ирритативные симптомы»	15 [14; 16]	14 [13; 15]	14 [13; 15]	15 [13; 16]	0,924
Домен «Обструктивные симптомы»	5 [4; 6]	4 [4; 5]	4 [4; 5]	5 [4; 5]	0,931
Общая сумма баллов	20 [16; 24]	18 [13; 23]	19 [13; 24]	19 [15; 24]	0,921

Согласно данным QoL, до начала лечения все пациенты оценивали качество своей жизни только как «неудовлетворительно» (4 балла), «плохо» (5 баллов) либо «очень плохо» (6 баллов). При этом подавляющее большинство ответов соответствовало последним двум критериям – у 143 из 154 (92,9%) пациентов. Следовательно, средний балл по QoL оказался очень высоким во всех группах пациентов. Между сравниваемыми группами значимых различий по данному критерию не обнаружено (Таблица 11).

Таблица 11 – Данные по QoL анкеты IPSS

Показатель QoL	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	р
Оценка «Неудовлетворительно», n (%)	1 (2,3%)	5 (13,2%)	3 (7,5%)	2 (6,1%)	0,324*
Оценка «Плохо», n (%)	21 (48,8%)	19 (50,0%)	22 (55,0%)	15 (45,5%)	
Оценка «Очень плохо», n (%)	21 (48,8%)	14 (36,8%)	15 (37,5%)	16 (48,5%)	
Ме [Q _{25%} ; Q _{75%}], балл	5 [5; 6]	5 [5; 6]	5 [5; 6]	5 [5; 6]	0,987**

*р по критерию χ^2

**р по критерию Краскела-Уоллиса

По данным анкеты ПЕФ-5, нарушения эректильной функции различной степени тяжести были установлены у 125 (81,1%) пациентов. Все нарушения половой функции у данных пациентов проявлялись в легкой либо умеренно выраженной форме, при этом чаще встречались именно нарушения легкой степени. При сравнении отмеченных групп пациентов статистически значимых различий между ними по частоте и характеру эректильных нарушений не найдено (Таблица 12).

Таблица 12 – Данные по анкете ПЕФ-5

Показатель ПЕФ-5	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p
≥ 22 баллов, n (%)	14 (32,6%)	12 (31,6%)	14 (35,0%)	11 (33,3%)	0,933*
17–21 балл, n (%)	27 (62,8%)	24 (63,2%)	24 (60,0%)	21 (63,6%)	
12–16 баллов, n (%)	1 (2,3%)	1 (2,7%)	1 (2,5%)	1 (3,1%)	
8–11 баллов, n (%)	1 (2,3%)	1 (2,7%)	1 (2,5%)	0	
Me [Q _{25%} ; Q _{75%}], балл	21 [20; 23]	21 [19; 23]	21 [19; 24]	21 [19; 23]	0,971**

*p по критерию χ^2

**p по критерию Краскела-Уоллиса

3.5. Пальцевое ректальное исследование

По данным пальцевого ректального исследования, болезненность предстательной железы выявлена у всех 154 (100,0%) пациентов: у 66 (42,9%) пациентов она была выражена в слабой степени, у 58 (37,7%) пациентов – в умеренной степени и у 30 (19,5%) пациентов – в сильной степени. У 82 (53,2%) пациентов размеры предстательной железы определены как нормальные, а у остальных 72 (46,8%) пациентов отмечено увеличение размеров органа на фоне воспалительных инфильтративных изменений. Контуры предстательной железы

были трактованы как четкие у 88 (57,1%) пациентов и как нечеткие – у 66 (42,9%) пациентов. Структура предстательной железы пальпаторно расценена как неоднородная с наличием уплотнений у всех 154 (100,0%) пациентов. При этом участки уплотнений имели различные размеры: очаги уплотнений до 1 см обнаружены у 80 (51,9%) больных, очаги уплотнений более 1 см – у 14 (9,1%) пациентов и диффузное уплотнение – у 60 (39,0%) человек. Распределение указанных показателей по данным пальцевого ректального исследования по всем группам пациентов отражено в Таблице 13. При этом между группами достоверных различий по результатам пальцевого ректального исследования предстательной железы не установлено.

Таблица 13 – Данные пальцевого ректального исследования, n (%)

Оцениваемый признак предстательной железы		Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	Р (по критерию χ^2)
Болезненность	Слабая	19 (44,2%)	17 (44,7%)	17 (42,5%)	13 (39,4%)	0,918
	Умеренная	16 (37,2%)	14 (36,8%)	16 (40,0%)	12 (36,4%)	
	Выраженная	8 (18,6%)	7 (18,4%)	7 (17,5%)	8 (24,2%)	
Увеличение объема		20 (46,5%)	16 (42,1%)	18 (45,0%)	18 (54,5%)	0,834
Контуры	Четкие	28 (65,1%)	23 (60,5%)	24 (60,0%)	21 (63,6%)	0,893
	Нечеткие	15 (34,9%)	15 (39,5%)	16 (40,0%)	12 (36,4%)	
Характер уплотнения	Очаги до 1 см	4 (9,3%)	3 (7,9%)	4 (10,0%)	3 (9,1%)	0,917
	Очаги более 1 см	25 (58,1%)	22 (57,9%)	23 (57,5%)	20 (60,6%)	
	Диффузное уплотнение	14 (32,6%)	13 (34,2%)	13 (32,5%)	10 (30,3%)	

3.6. Лабораторные исследования

До начала лечения у всех пациентов отмечалось повышение количества лейкоцитов в секрете предстательной железы, что свидетельствовало о продолжающемся активном воспалительном процессе. Ме [Q_{25%}; Q_{75%}] содержания лейкоцитов в простатическом секрете среди общей выборки пациентов составляла 70 [60; 80] в поле зрения при разбросе данного показателя от 13 до 120 лейкоцитов в поле зрения.

При градации количества лейкоцитов в секрете предстательной железы были выбраны следующие критерии:

- а) норма – 10 и менее в поле зрения;
- б) незначительное повышение – 11–20 в поле зрения;
- в) умеренное повышение – 21–50 в поле зрения;
- г) выраженное повышение – более 50 в поле зрения.

При классификации количества лецитиновых зерен в секрете предстательной железы были использованы следующие категории:

- а) скудное – 0–1 в поле зрения;
- б) умеренное – 2–3 в поле зрения;
- в) большое – более 3 в поле зрения.

До лечения ни в одном наблюдении не было отмечено картины нормального содержания лейкоцитов и большого количества лецитиновых зерен в секрете предстательной железы. Распределение пациентов внутри сравниваемых групп в зависимости от количества лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете предстательной железы показано в Таблице 14. По данным показателям достоверных различий между группами пациентов не выявлено.

Таблица 14 – Распределение пациентов в зависимости от количества лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете предстательной железы, n (%)

Показатель		Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	р (по критерию χ^2)
Количество лейкоцитов в секрете предстательной железы, в поле зрения	Норма	0	0	0	0	0,486
	Незначительное повышение	4 (9,3%)	7 (18,4%)	3 (7,5%)	3 (9,1%)	
	Умеренное повышение	12 (27,9%)	11 (29,0%)	12 (30,0%)	10 (30,3%)	
	Выраженное повышение	27 (62,8%)	20 (52,6%)	25 (62,5%)	20 (60,6%)	
Количество лецитиновых зерен в секрете предстательной железы, в поле зрения	Скудное количество	28 (65,1%)	25 (65,8%)	26 (65,0%)	23 (69,7%)	0,891
	Умеренное количество	15 (34,9%)	13 (34,2%)	14 (35,0%)	10 (30,3%)	
	Большое количество	0	0	0	0	

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы показало, что по частоте встречаемости возбудители простатита распределились следующим образом: *Escherichia coli* выявлен у 43 (27,9%) пациентов, *Staphylococcus epidermidis* – у 30 (19,5%) пациентов, *Staphylococcus saprophyticus* – у 21 (13,6%) больного, *Staphylococcus aureus* – у 15 (9,7%) обследуемых мужчин, *Proteus spp.* – у 11 (7,1%) пациентов, *Enterococcus faecalis* – у 9 (5,8%) человек. При этом у 25 (16,2%) больных диагностировано наличие микробных ассоциаций, т.е. сочетание нескольких возбудителей. Распределение возбудителей ХП по данным бактериологического исследования секрета предстательной железы среди отмеченных групп пациентов представлено в Таблице 15. По данному показателю статистически значимых различий между сравниваемыми группами мужчин не выявлено.

Таблица 15 – Частота и виды возбудителей, выявленных в секрете предстательной железы, n (%)

Возбудитель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p (по критерию χ^2)
<i>Escherichia coli</i>	12 (27,9%)	11 (28,9%)	12 (30,0%)	8 (24,2%)	0,991
<i>Staph. epidermidis</i>	8 (18,6%)	7 (18,4%)	8 (20,0%)	7 (21,2%)	0,989
<i>Staph. saprophyticus</i>	6 (13,9%)	5 (13,2%)	5 (12,5%)	5 (15,2%)	0,891
<i>Staph. aureus</i>	4 (9,3%)	4 (10,5%)	3 (7,5%)	4 (12,1%)	0,967
<i>Proteus spp.</i>	3 (7,0%)	3 (7,9%)	2 (5,0%)	3 (9,1%)	0,956
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (7,0%)	2 (5,3%)	3 (7,5%)	1 (3,0%)	0,978
Микробные ассоциации	7 (16,3%)	6 (15,8%)	7 (17,5%)	5 (15,2%)	0,985

3.7. Данные УЗИ и урофлоуметрии

По данным ТРУЗИ, во всех наблюдениях были выявлены различные отклонения от нормальной эхокартины предстательной железы. В частности, у всех пациентов отмечено определенное увеличение размеров предстательной железы, а ее эхоструктура была расценена как неоднородная за счет единичных или множественных гиперэхогенных включений, расположенных диффузно в ткани предстательной железы. При этом у 60 (39,0%) мужчин выявлен значимый рубцово-склеротический процесс в ткани предстательной железы. Кроме того, у 24 (15,6%) пациентов контуры предстательной железы определены как нечеткие.

Характеристика пациентов сравниваемых групп по результатам ТРУЗИ представлена в Таблице 16. По указанным показателям существенных различий между данными группами пациентов не обнаружено.

Таблица 16 – Данные ТРУЗИ предстательной железы

Показатель		Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p
Ме размеров предстательной железы	Длина, см	4,3	4,2	4,1	4,3	0,903**
	Ширина, см	4,8	4,9	4,7	4,8	0,911**
	Толщина, см	2,5	2,6	2,6	2,7	0,917**
Ме [Q _{25%} ; Q _{75%}] объема предстательной железы, см ³		27 [25; 29]	28 [25; 30]	26 [24; 29]	29 [26; 31]	0,921**
Контуров железы	Четкие, n (%)	36 (83,7%)	32 (84,2%)	34 (85,0%)	28 (84,8%)	0,940*
	Нечеткие, n (%)	7 (16,3%)	6 (15,8%)	6 (15,0%)	5 (15,2%)	
Ме [Q _{25%} ; Q _{75%}] объема остаточной мочи, мл		28 [17; 39]	29 [16; 42]	25 [14; 36]	24 [12; 36]	0,834**

*p по критерию χ^2

**p по критерию Краскела-Уоллиса

Результаты урофлоуметрии, выполненной пациентам до начала лечения, включены в Таблицу 17. Согласно этим данным, все сравниваемые группы пациентов не имели достоверных различий по уродинамическим показателям.

Таблица 17 – Ме [Q_{25%}; Q_{75%}] показателей урофлоуметрии

Показатели урофлоуметрии	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=33)	p (критерий Краскела-Уоллиса)
Q _{ave} , мл/сек	9,1 [8,3; 9,9]	8,9 [8,2; 9,6]	8,8 [8,2; 9,4]	8,7 [8,1; 9,3]	0,921
Q _{max} , мл/сек	13,6 [12,7; 14,5]	13,4 [12,8; 14,0]	13,1 [12,3; 13,9]	13,0 [12,2; 13,8]	0,918
Объем остаточной мочи, мл	28 [17; 39]	29 [16; 42]	25 [14; 36]	24 [12; 36]	0,834

Таким образом, представленные выше результаты обследования до начала лечения свидетельствуют о том, что по всем ключевым параметрам выделенные в зависимости от планируемой терапии группы пациентов не имели между собой значимых различий. Это означает, что по всем критериям группы пациентов были сопоставимы между собой и проведенные варианты лечения были реализованы в равнозначных клинических условиях. Следовательно, дальнейший сравнительный анализ по результатам лечения представляется имеющим достаточную доказательную основу и высокую степень достоверности.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Динамика показателей анкет и опросников

Через 3 месяца после проведенных курсов терапии во всех четырех группах пациентов отмечено достоверное улучшение показателей домена «Боль» NIH-CPSI относительно их базовых значений. Через 12 месяцев статистически значимое улучшение этого показателя сохранилось только среди пациентов группы 4, хотя и достигнутое к 12 месяцу значение было несколько хуже, чем через 3 месяца (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика медианы показателей домена «Боль» NIH-CPSI (в баллах)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p**
Базовое значение	13	12	12	12	0,914
Через 3 месяца	5	4	4	2	0,033
p*	0,019	0,008	0,009	0,001	
Через 12 месяцев	12	10	10	7	0,037
p*	0,819	0,059	0,060	0,047	

p* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p** сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Как следует из данной таблицы, между всеми четырьмя группами по показателям этого домена в сроки 3 и 12 месяцев имели место статистически значимые различия, однако при парном сравнении каждой из групп между собой достоверных различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не установлено (p=0,897 и p=0,909 соответственно через 3 и 12 месяцев).

При оценке степени изменения значений домена «Боль» NIH-CPSI после лечения получено подтверждение того, что положительная динамика в виде снижения баллов в наибольшей степени проявляется среди пациентов группы 4 как через 3 месяца, так и через 12 месяцев после курса терапии (Рисунок 12).

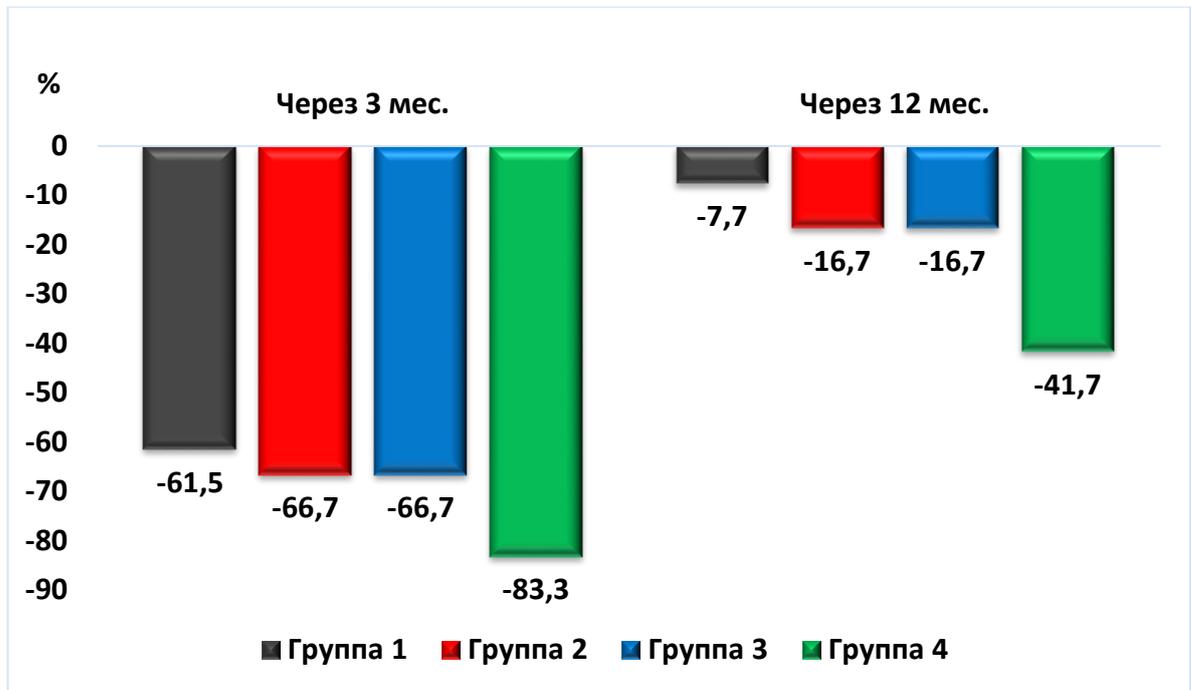


Рисунок 12 – Динамика медианы показателей домена «Боль» NIN-CPSI (в %) относительно базовых значений

Через 3 месяца после лечения во всех четырех группах пациентов отмечено статистически значимое улучшение показателей домена «Мочеиспускание» NIN-CPSI относительно их базовых значений. Через 12 месяцев достоверное улучшение данного показателя имело место только в группе 4 (Таблица 19).

Таблица 19 – Динамика медианы показателей домена «Мочеиспускание» NIN-CPSI (в баллах)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p**
Базовое значение	5	5	5	4	0,925
Через 3 месяца	3	2	2	1	0,029
p*	0,029	0,018	0,018	0,001	
Через 12 месяцев	5	4,5	4,5	2	0,031
p*	0,997	0,357	0,361	0,024	

p* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p** сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Если между всеми группами в сроки 3 и 12 месяцев существовали значимые различия по указанному параметру, то при парном сравнении групп достоверных

различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не обнаружено ($p=0,889$ и $p=0,896$ соответственно через 3 и 12 месяцев).

Наиболее выраженный положительный эффект лечения в указанные контрольные сроки наблюдали среди пациентов группы 4 и по степени уменьшения баллов по домену «Мочеиспускание» NIH-CPSI (Рисунок 13).

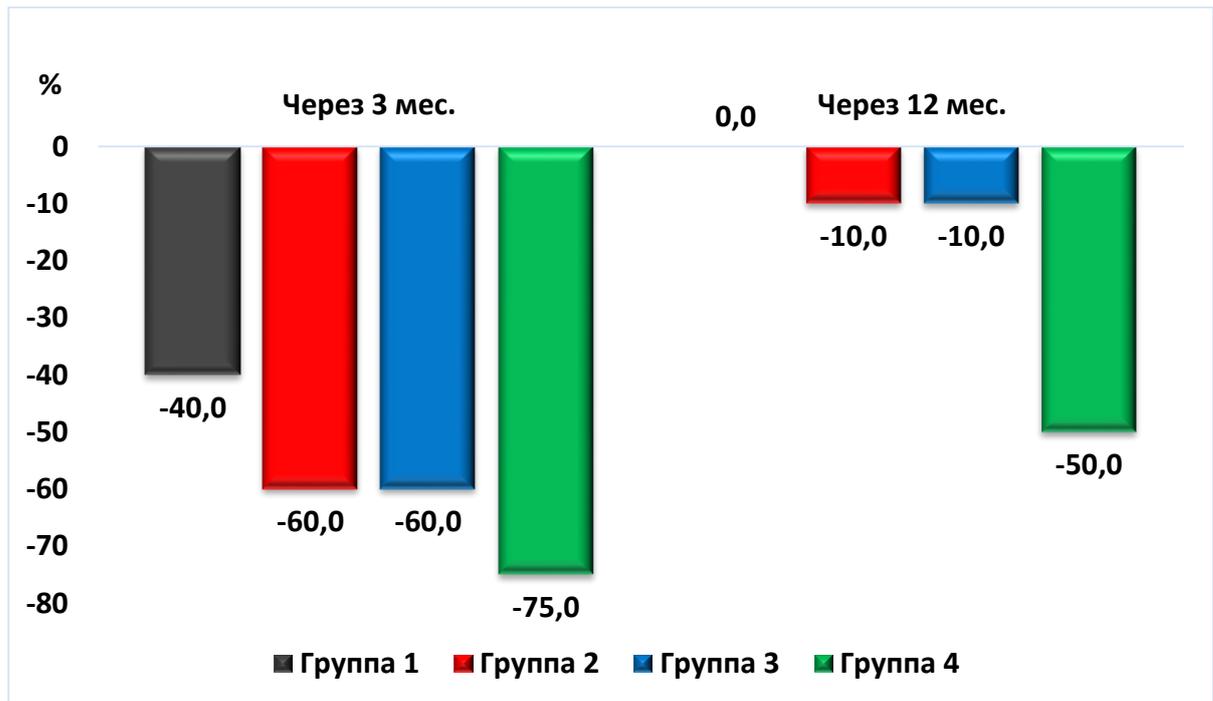


Рисунок 13 – Динамика медианы показателей домена «Мочеиспускание» NIH-CPSI (в %) относительно базовых значений

Через 3 месяца после терапии во всех группах наблюдали достоверное улучшение показателей относительно их базовых значений и по домену «Качество жизни» NIH-CPSI. Как и при оценке предыдущих параметров, значимое улучшение показателя домена «Качество жизни» NIH-CPSI через 12 месяцев было характерно лишь для группы 4 (Таблица 20). Если между всеми группами в сроки 3 и 12 месяцев существовали значимые различия по данному критерию, то при парном сравнении достоверных различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не было установлено ($p=0,869$ и $p=0,881$ соответственно через 3 и 12 месяцев).

Таблица 20 – Динамика медианы показателей домена «Качество жизни» NIH-CPSI (в баллах)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p**
Базовое значение	7	7	7	7	0,921
Через 3 месяца	3	2	2	1	0,034
p*	0,020	0,007	0,008	0,001	
Через 12 месяцев	7	6	6	4	0,029
p*	0,985	0,161	0,166	0,046	

p* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p** сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Преимущество выбранной для пациентов группы 4 тактики лечения отразилось и на степени изменения значений домена «Качество жизни» NIH-CPSI. Среди пациентов данной группы имело место снижение баллов по этому домену в наибольшей степени через 3 и 12 месяцев после курса терапии (Рисунок 14).

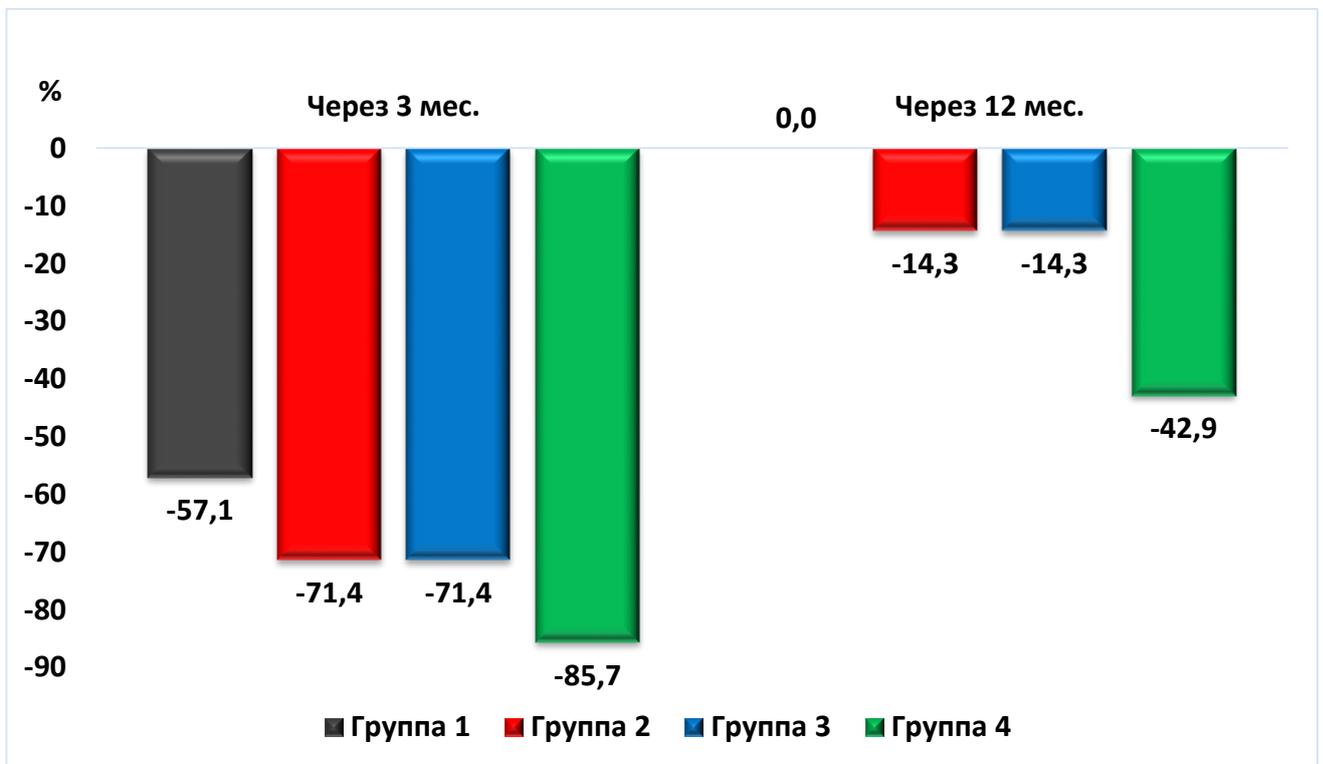


Рисунок 14 – Динамика медианы показателей домена «Качество жизни» NIH-CPSI (в %) относительно базовых значений

Отмеченный выше эффект терапии по всем трем доменам NIH-CPSI у

пациентов группы 4 закономерно проявился и на итоговом показателе данного опросника. Если через 3 месяца после лечения во всех группах было достигнуто статистически значимое снижение суммарного балла NIH-CPSI, то аналогичное достоверное подтверждение эффективности лечения через 12 месяцев было получено только среди пациентов группы 4 (Таблица 21) [47].

Таблица 21 – Динамика медианы суммарного балла NIH-CPSI

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p**
Базовое значение	25	24	24	24	0,910
Через 3 месяца	10	7	7	4	0,032
p*	0,020	0,010	0,010	0,001	
Через 12 месяцев	24	20	20	14	0,024
p*	0,819	0,061	0,063	0,047	

p* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p** сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Если между всеми группами в сроки 3 и 12 месяцев существовали значимые различия по общему суммарному значению NIH-CPSI, то при парном сравнении всех групп достоверных различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не было установлено (p=0,839 и p=0,862 соответственно через 3 и 12 месяцев).

Наиболее выраженный терапевтический эффект среди пациентов группы 4 получил свое проявление и в виде максимальной степени уменьшения итогового показателя опросника NIH-CPSI у этой группы пациентов. При этом снижение суммарного балла NIH-CPSI даже через 12 месяцев составляло 41,7% (Рисунок 15).

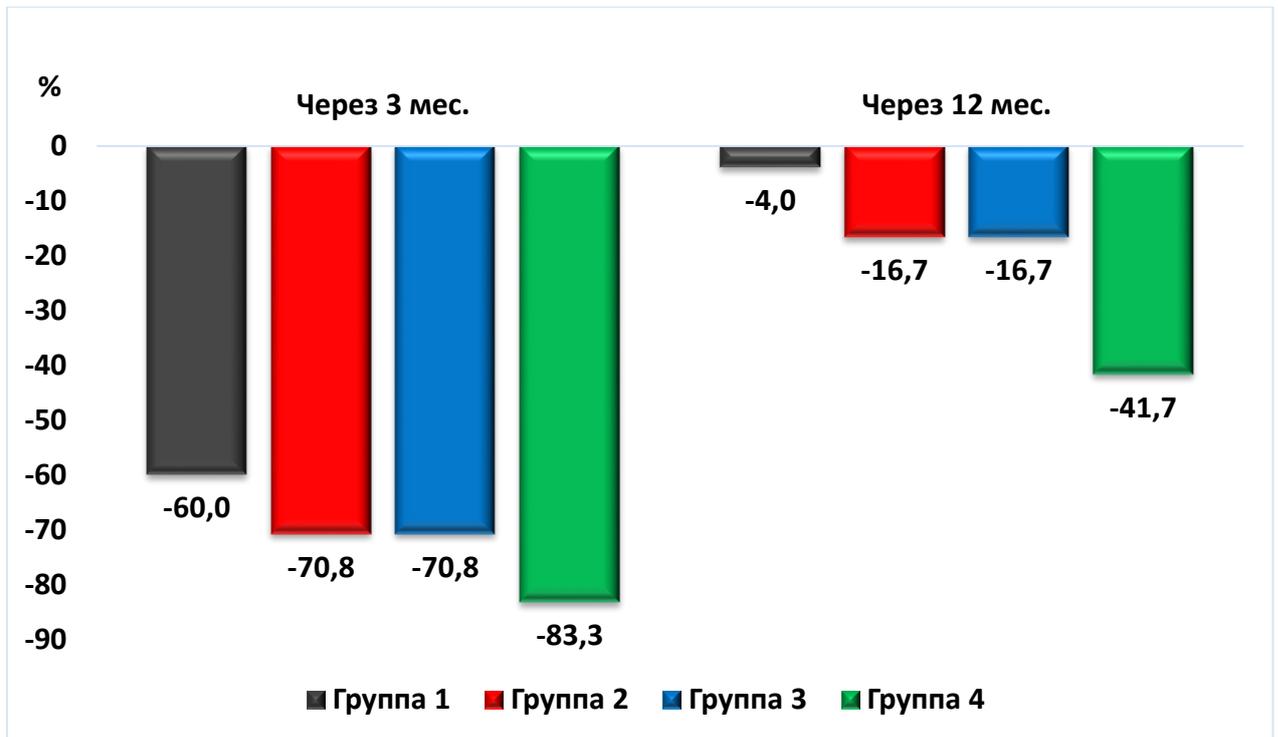


Рисунок 15 – Динамика медианы суммарного балла NIH-CPSI (в %) относительно базовых значений

После 3 месяцев проведенного лечения во всех четырех группах пациентов зарегистрировано улучшение показателей домена IPSS относительно их базовых значений. Через 12 месяцев статистически значимое улучшение этого показателя сохранилось только лишь среди пациентов группы 4, хотя и достигнутое к 12-му месяцу значение было несколько хуже, чем через 3 месяца (Таблица 22).

Таблица 22 – Динамика медианы показателей IPSS (в баллах)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p^{**}
Базовое значение	20	18	19	19	0,921
Через 3 месяца	8	5	6	3	0,034
p^*	0,021	0,010	0,011	0,001	
Через 12 месяцев	19	15	16	10	0,038
p^*	0,795	0,061	0,066	0,030	

p^* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p^{**} сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Как следует из Таблицы 22, между всеми четырьмя группами по показателям этого домена в сроки 3 и 12 месяцев существовали значимые различия, однако при парном сравнении каждой из групп между собой достоверных различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не установлено ($p=0,897$ и $p=0,909$ соответственно через 3 и 12 месяцев).

Наиболее выраженный терапевтический эффект среди пациентов группы 4 получил свое проявление и в виде максимальной степени уменьшения итогового показателя опросника IPSS у этой группы пациентов (Рисунок 16).

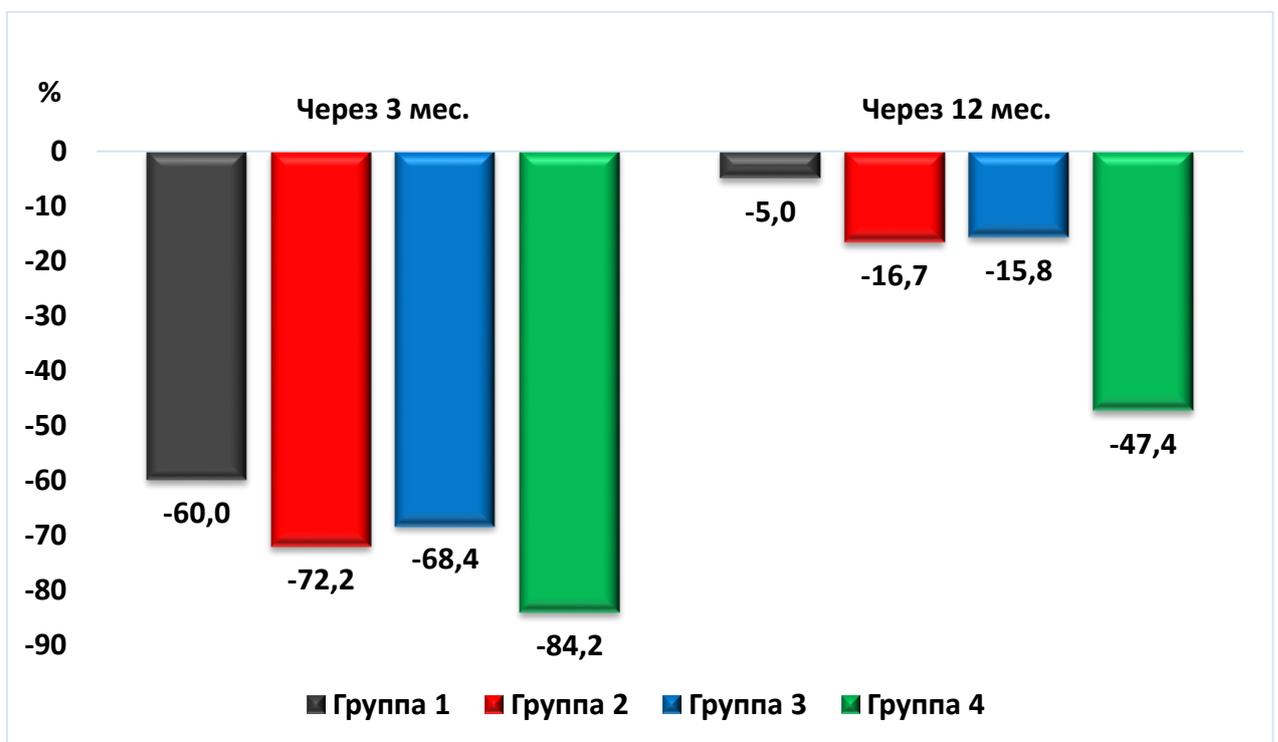


Рисунок 16 – Динамика медианы показателей IPSS (в %) относительно базовых значений

Через 3 месяца после терапии во всех четырех группах пациентов наблюдали достоверное улучшение значений QoL относительно базовых показателей. Через 12 месяцев значимое улучшение этого параметра имело место только среди группы 4, хотя полученное через 12 месяцев значение QoL у данной группы было несколько хуже показателя через 3 месяца (Таблица 23). Между всеми группами по показателям QoL в сроки 3 и 12 месяцев существовали значимые различия, однако при парном сравнении групп достоверных различий

между группами 2 и 3 в эти сроки не установлено ($p=0,876$ и $p=0,896$ соответственно через 3 и 12 месяцев).

Таблица 23 – Динамика медианы показателей QoL (в баллах)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p^{**}
Базовое значение	5	5	5	5	0,987
Через 3 месяца	3	2	2	1	0,029
p^*	0,029	0,018	0,018	0,001	
Через 12 месяцев	5	4,5	4,5	2	0,031
p^*	0,998	0,359	0,362	0,024	

p^* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p^{**} сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Отмеченный по динамике абсолютных значений наибольший терапевтический успех среди группы 4 получил закономерное подтверждение и по максимальной степени уменьшения показателя QoL (Рисунок 17).

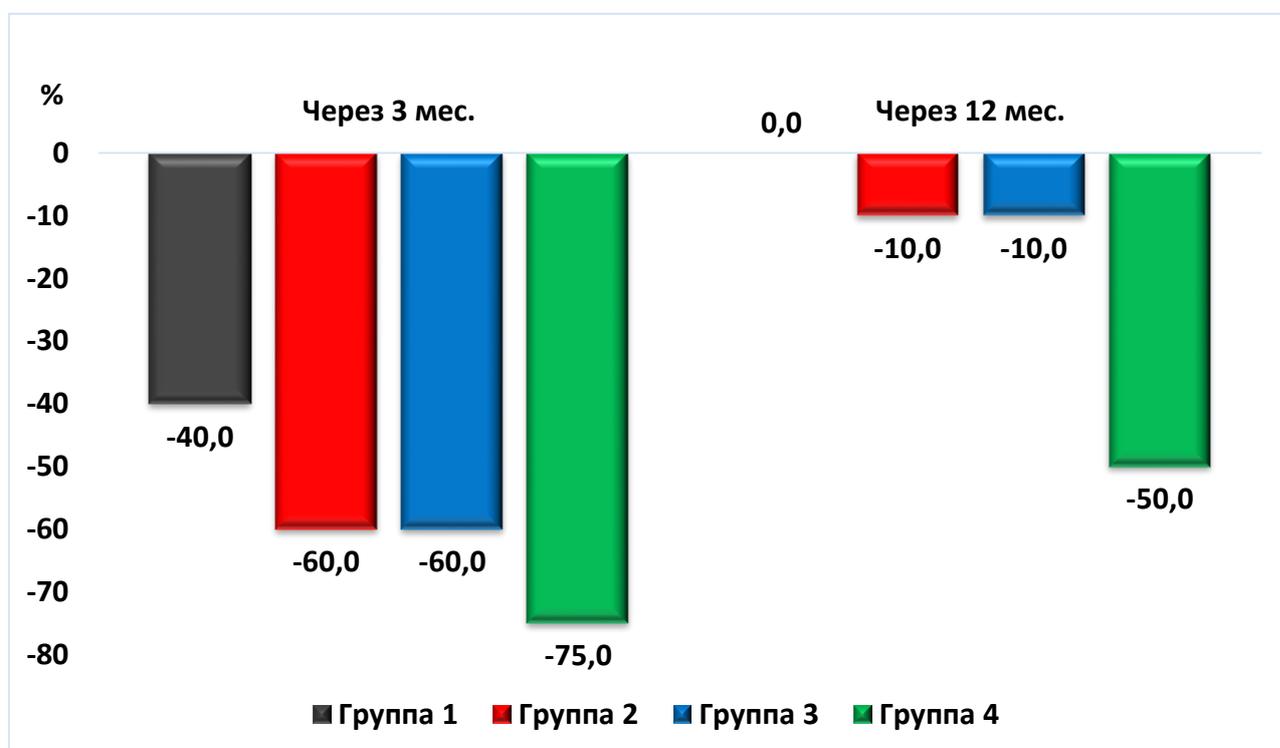


Рисунок 17 – Динамика медианы QoL (в %) относительно базовых значений

Проведенное лечение во всех группах пациентов привело к улучшению эректильной функции, что было подтверждено повышением среднего значения индекса ПЕФ-5 в каждой из выборок. Но статистически значимое улучшение данного параметра было установлено только для пациентов группы 4. При этом достоверный характер положительной динамики показателей ПЕФ-5 у пациентов группы 4 был установлен как через 3 месяца, так и через 12 месяцев (Таблица 24). Если между всеми группами в сроки 3 и 12 месяцев существовали значимые различия по значению индекса ПЕФ-5, то при парном сравнении групп пациентов достоверных различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не было установлено ($p=0,969$ и $p=0,981$ соответственно через 3 и 12 месяцев).

Таблица 24 – Динамика медианы показателей ПЕФ-5 (в баллах)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p^{**}
Базовое значение	21	21	21	21	0,971
Через 3 месяца	23	23	23	25	0,048
p^*	0,877	0,826	0,838	0,049	
Через 12 месяцев	22	23	23	25	0,049
p^*	0,885	0,431	0,446	0,049	

p^* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p^{**} сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Представленная выше положительная динамика в виде увеличения суммы абсолютных значений баллов по анкете ПЕФ-5 получила закономерное отражение и на степени изменения показателей данной анкеты. Изменения в наибольшей степени были характерны среди пациентов группы 4 через 3 и 12 месяцев после курса терапии (Рисунок 18).

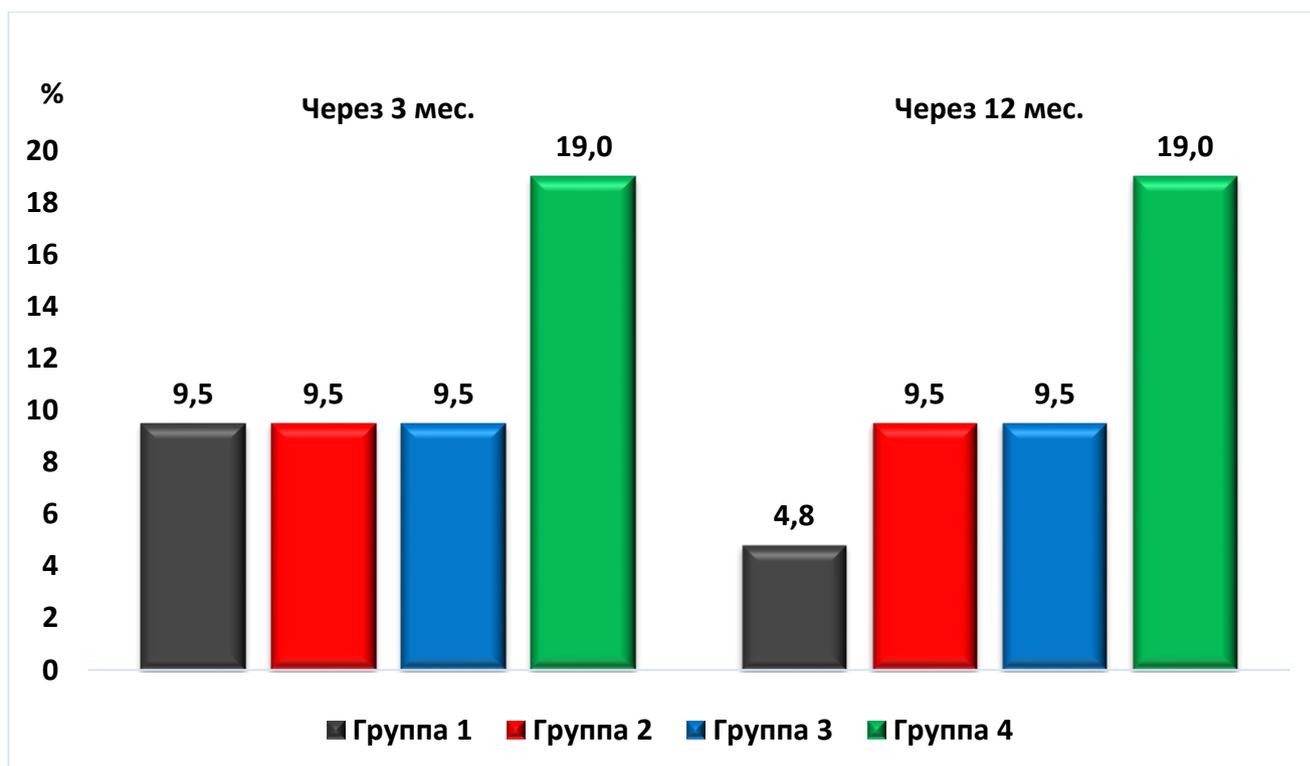


Рисунок 18 – Динамика медианы показателей ПЕФ-5 (в %) относительно базовых значений

4.2. Изменения данных инструментальных методов обследования

Через 3 месяца после терапии во всех выделенных группах пациентов наблюдали статистически значимый эффект лечения в виде достоверного снижения объема предстательной железы, рассчитанного по данным ТРУЗИ. Однако через 12 месяцев после лечения достоверный масштаб положительной динамики в виде уменьшения объема предстательной железы отмечен только среди пациентов группы 4 (Таблица 25). Если между всеми четырьмя группами пациентов в сроки 3 и 12 месяцев существовали значимые различия по указанному параметру, то при парном сравнении групп достоверных различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не обнаружено ($p=0,889$ и $p=0,896$ соответственно через 3 и 12 месяцев).

Таблица 25 – Динамика медианы объема предстательной железы по данным ТРУЗИ (в см³)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p**
Базовое значение	27	28	26	29	0,921
Через 3 месяца	22	22	21	20	0,034
p*	0,048	0,047	0,048	0,043	
Через 12 месяцев	26	25	24	21	0,029
p*	0,731	0,311	0,424	0,045	

p* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p** сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Оценка относительного характера указанных изменений объема предстательной железы выявила, что в каждый из контрольных сроков мониторинга состояния пациентов после лечения максимально выраженная степень изменения данного параметра была характерна для пациентов группы 4 (Рисунок 19).

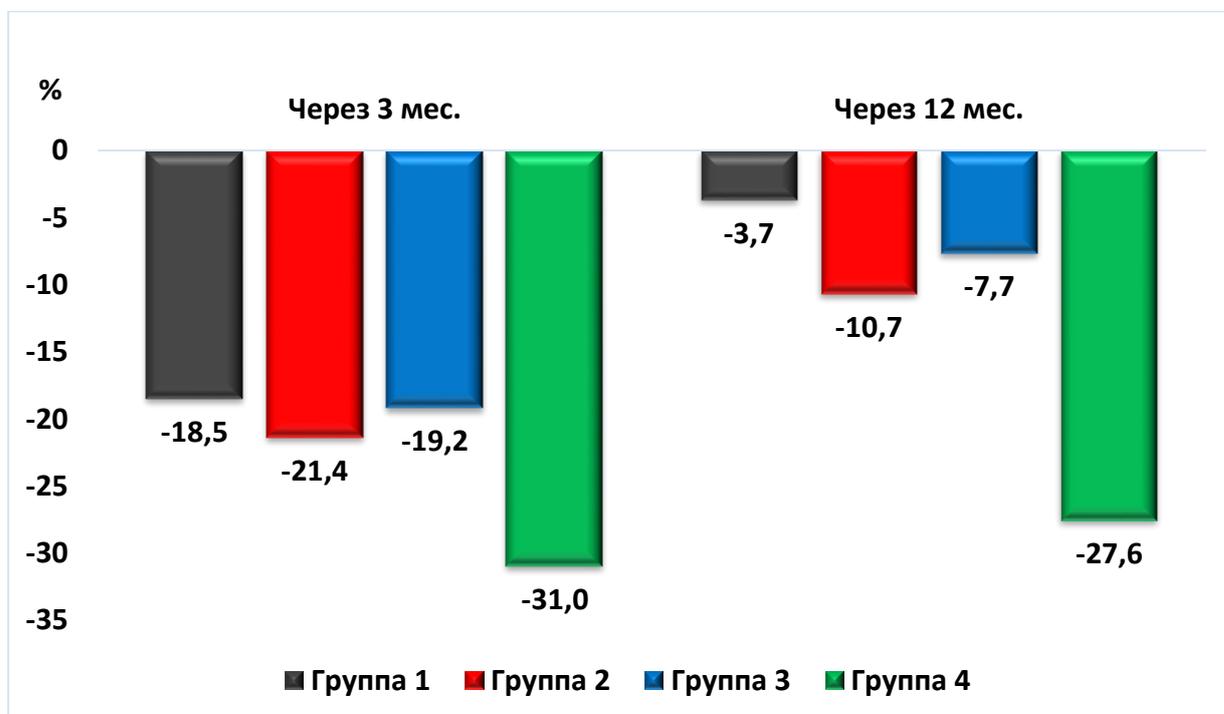


Рисунок 19 – Динамика медианы объема предстательной железы (в %) относительно базовых значений

Другим положительным результатом проведенной терапии через 3 месяца во всех группах пациентов стало достоверное увеличение такого уродинамического параметра, как Q_{\max} . Хотя во всех группах было выявлено улучшение этого показателя и через 12 месяцев после лечения, статистически значимые положительные изменения имели место только среди группы 4 (Таблица 26). При этом установлено, что между всеми четырьмя группами пациентов по показателям данного параметра в сроки 3 и 12 месяцев существовали значимые различия, однако при парном сравнении каждой из групп между собой достоверных различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не обнаружено ($p=0,897$ и $p=0,909$ соответственно через 3 и 12 месяцев после лечения).

Таблица 26 – Динамика медианы Q_{\max} (в мл/с)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p^{**}
Базовое значение	13,6	13,4	13,1	13,0	0,918
Через 3 месяца	17,7	20,6	19,2	22,6	0,031
p^*	0,046	0,039	0,040	0,007	
Через 12 месяцев	14,4	14,9	14,5	16,8	0,029
p^*	0,823	0,519	0,521	0,046	

p^* сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p^{**} сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

При оценке степени выраженности указанных изменений Q_{\max} в результате проведенных курсов терапии выявлено, что в максимальной степени данные изменения Q_{\max} относительно базового уровня имели свое проявление именно среди пациентов группы 4 как через 3 месяца, так и через 12 месяцев (Рисунок 20).

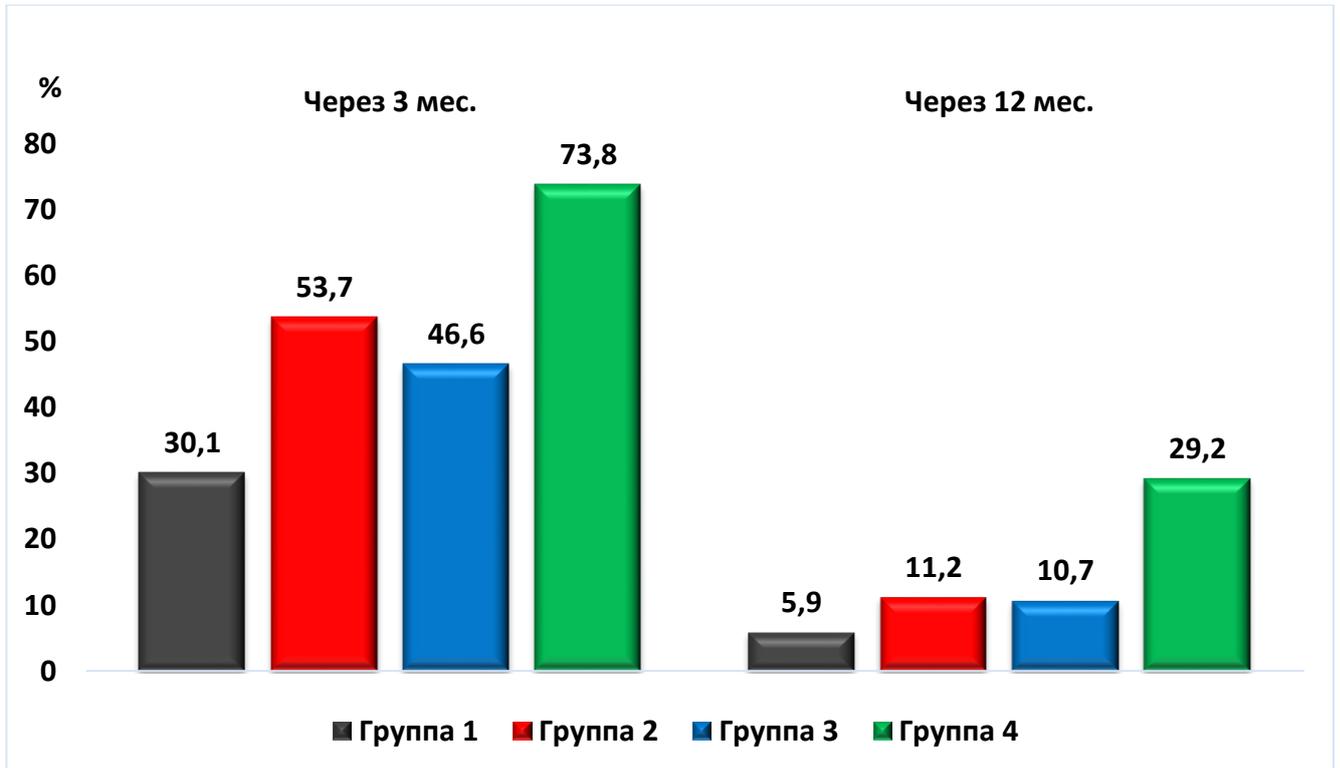


Рисунок 20 – Динамика медианы Q_{\max} (в %) относительно базовых значений

При оценке динамики такого критерия, как объем остаточной мочи, установлены следующие особенности. Через 3 месяца после лечения статистически значимое улучшение данного параметра в виде снижения его медианы наблюдали во всех группах. В дальнейшем при изучении результатов лечения по прошествии 12 месяцев было выявлено, что показатели в целом были лучше, чем до лечения, но достоверный характер такой положительной динамики объема остаточной мочи в этот срок был характерен только для пациентов группы 4 (Таблица 27). При сравнении всех четырех групп пациентов между собой по показателям данного параметра в сроки 3 и 12 месяцев обнаружены значимые различия, однако при парном сравнении каждой из групп между собой достоверных различий между группой 2 и группой 3 в эти сроки не найдено ($p=0,869$ и $p=0,895$ соответственно через 3 и 12 месяцев после лечения).

Таблица 27 – Динамика медианы объема остаточной мочи (в мл)

Сроки обследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	p ^{**}
Базовое значение	28	29	25	24	0,834
Через 3 месяца	23	23	20	18	0,033
p [*]	0,049	0,048	0,048	0,047	
Через 12 месяцев	26	26	23	19	0,031
p [*]	0,734	0,516	0,545	0,048	

p^{*} сравнение показателя с базовым значением с помощью критерия Вилкоксона

p^{**} сравнение всех групп между собой с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса

Оценка степени выраженности отмеченных изменений объема остаточной мочи после лечения показала, что изменения данного параметра в наибольшей степени произошли у пациентов группы 4 в каждый из анализируемых периодов (Рисунок 21).

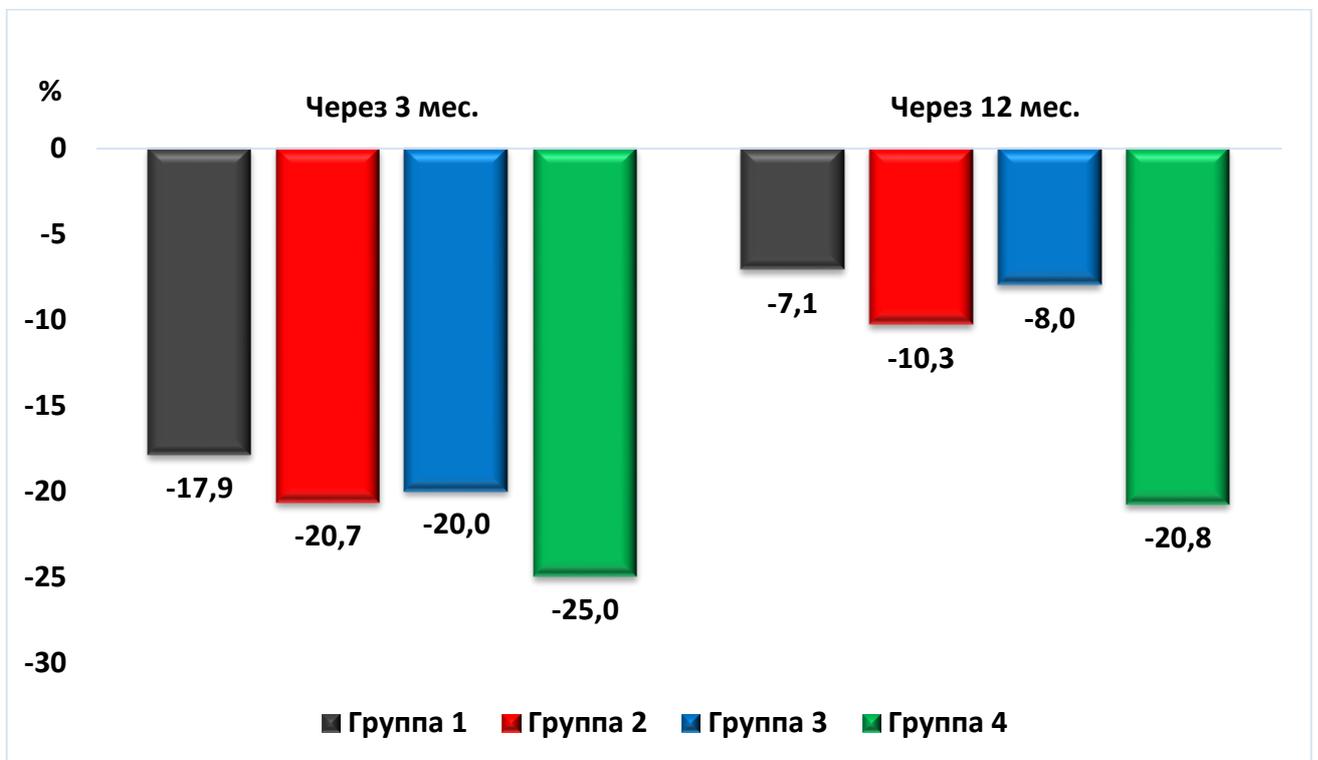


Рисунок 21 – Динамика медианы объема остаточной мочи (в %) относительно базовых значений

4.3. Изменения лабораторных показателей простатического секрета

Положительный эффект от использованных схем терапии был подтвержден соответствующей динамикой всех оцениваемых ключевых параметров секрета предстательной железы: концентрацией лейкоцитов и лецитиновых зерен, эрадикацией возбудителей ХП [49].

Наиболее информативным показателем степени выраженности воспалительного процесса является количество лейкоцитов в простатическом секрете. При оценке динамики количества лейкоцитов по бинарному признаку (норма или выше нормы) через 3 месяца во всех группах зафиксировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение доли пациентов с нормальным содержанием лейкоцитов в секрете предстательной железы относительно базового показателя, а через 12 месяцев – только в группе 4 (Рисунок 22). Так как перед лечением у всех пациентов имело место наличие повышенного уровня лейкоцитов, т.е. не было пациентов с нормальным содержанием лейкоцитов, на Рисунке 22 базовые нулевые значения по всем группам не приведены.

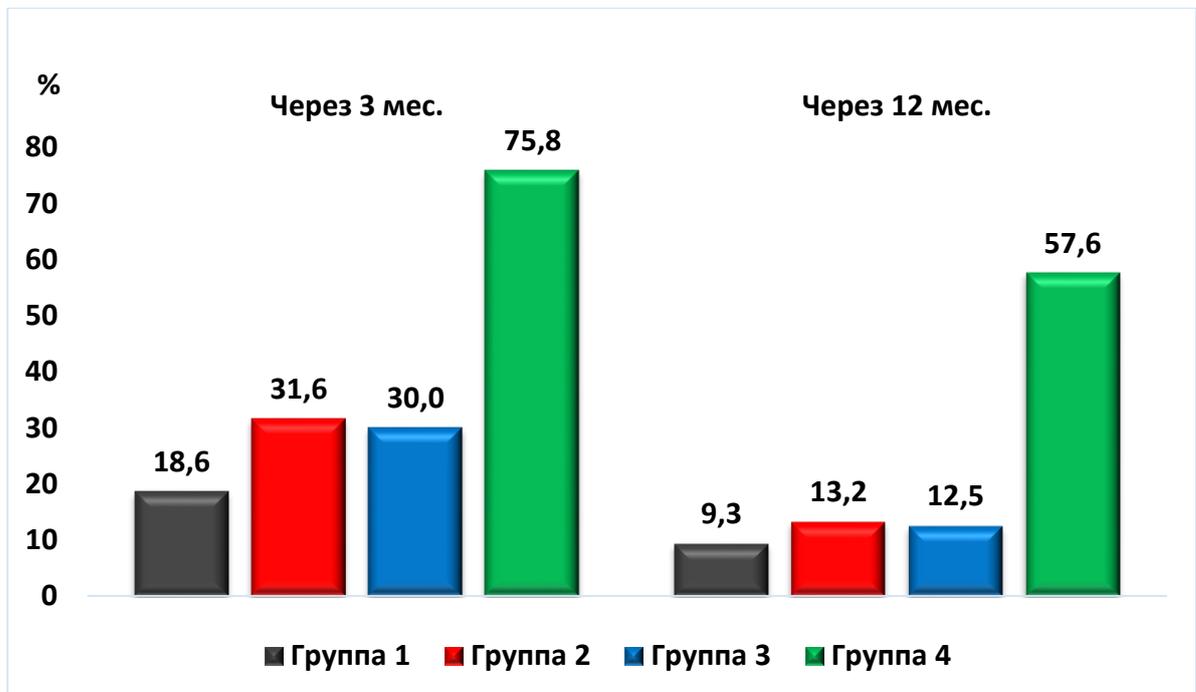


Рисунок 22 – Доля пациентов с нормальным содержанием лейкоцитов в секрете предстательной железы (в %)

Что касается анализа динамики содержания лейкоцитов в секрете предстательной железы по расширенной четырехуровневой градации, то и по этому критерию выявлено преимущество терапии, проведенной у пациентов группы 4. В отличие от остальных групп, только среди пациентов группы 4 после курса лечения отмечено отсутствие пациентов с умеренным и выраженным повышением количества лейкоцитов в секрете предстательной железы как через 3 месяца, так и через 12 месяцев (Таблица 28) [46]. Однако из-за малого числа пациентов внутри выделенных в зависимости от уровня лейкоцитов подгрупп пациентов в каждой группе статистические расчеты по оценке динамики показателей количества лейкоцитов не выполнены.

Таблица 28 – Динамика показателей количества лейкоцитов в секрете предстательной железы

Количество лейкоцитов в поле зрения	Связь с лечением	Доля пациентов, % (n)			
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Норма (0–10)	До лечения	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Через 3 месяца	18,6% (8)	31,6% (12)	30,0% (12)	75,8% (25)
	Через 12 месяцев	9,3% (4)	13,2% (5)	12,5% (5)	57,6% (19)
Незначительное повышение (11–20)	До лечения	9,3% (4)	18,4% (7)	7,5% (3)	9,1% (3)
	Через 3 месяца	37,2% (16)	36,8% (14)	35,0% (14)	24,2% (8)
	Через 12 месяцев	34,9% (15)	39,5% (15)	37,5% (15)	42,4% (14)
Умеренное повышение (21–50)	До лечения	27,9% (12)	29,0% (11)	30,0% (12)	30,3%
	Через 3 месяца	34,9% (15)	26,3% (10)	27,5% (11)	0% (0)
	Через 12 месяцев	37,2% (16)	36,8% (14)	35,0% (14)	0% (0)
Выраженное повышение (>50)	До лечения	62,8% (27)	52,6% (20)	62,5% (25)	60,6%
	Через 3 месяца	9,3% (4)	5,3% (2)	7,5% (3)	0% (0)
	Через 12 месяцев	18,6% (8)	10,5% (4)	15,0% (6)	0% (0)

Статистические расчеты по оценке значимости изменений количества лецитиновых зерен в секрете предстательной железы также производили по бинарному признаку: норма (большое содержание) или ниже нормы (скудное/умеренное содержание). Исходя из данного критерия достоверное увеличение ($p < 0,05$) доли лиц с нормальным содержанием лецитиновых зерен в секрете предстательной железы относительно базового показателя через 3 и 12 месяцев имело место только в группе 4. Так как до начала лечения ни одна группа не включала пациентов с нормальным содержанием лецитиновых зерен в секрете предстательной железы, Рисунок 23, демонстрирующий динамику доли таких пациентов в ходе лечения, не содержит базовые нулевые значения по всем сравниваемым группам.

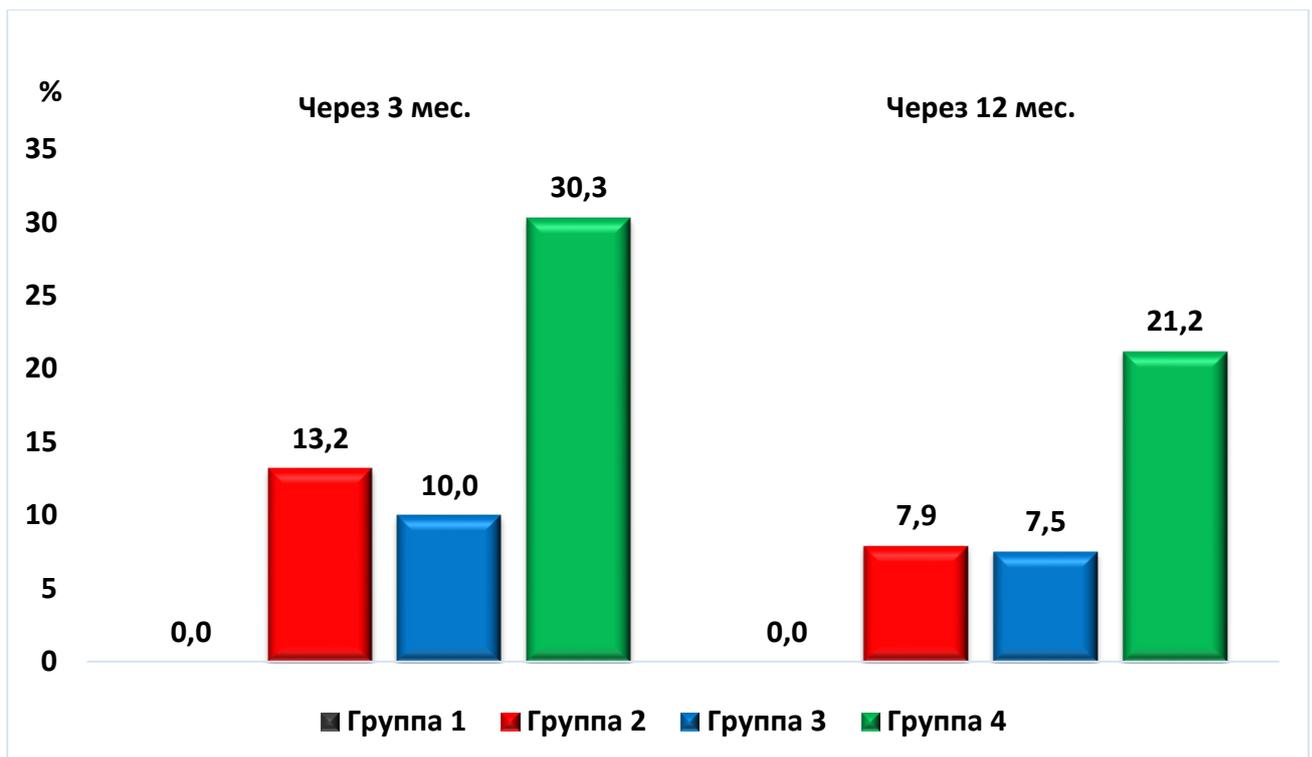


Рисунок 23 – Доля пациентов с нормальным содержанием лецитиновых зерен в секрете предстательной железы (в %)

Что касается трех групп пациентов, в которых не было получено достоверной положительной динамики по критерию «большое содержание лецитиновых зерен в секрете предстательной железы», то необходимо отметить,

что в этих группах имело место улучшение показателя по умеренному содержанию лецитиновых зерен в секрете предстательной железы, хотя ни в одной из указанных групп данная динамика не достигла статистически значимого масштаба (Таблица 29).

Таблица 29 – Динамика показателей количества лецитиновых зерен в секрете предстательной железы

Количество лецитиновых зерен в поле зрения	Связь с лечением	Доля пациентов, % (n)			
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Скудное (0–1)	До лечения	65,1% (28)	65,8% (25)	65,0% (26)	69,7% (23)
	Через 3 месяца	51,2% (22)	36,8% (14)	42,5% (17)	27,3% (9)
	Через 12 месяцев	58,1% (25)	44,7% (17)	47,5% (19)	42,4% (14)
Умеренное (2–3)	До лечения	34,9% (15)	34,2% (13)	35,0% (14)	30,3% (10)
	Через 3 месяца	48,8% (21)	50,0% (19)	47,5% (19)	42,4% (14)
	Через 12 месяцев	41,9% (18)	47,4% (18)	45,0% (18)	36,4% (12)
Большое (>3)	До лечения	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Через 3 месяца	0% (0)	13,2% (5)	10,0% (4)	30,3% (10)
	Через 12 месяцев	0% (0)	7,9% (3)	7,5% (3)	21,2% (7)

Одним из основных критериев эффективности проводимой терапии хронического инфекционного простатита является исчезновение первоначального возбудителя в секрете предстательной железы после лечения. Через 3 месяца статистически значимое уменьшение числа пациентов с полной эрадикацией возбудителя в секрете предстательной железы по данным бактериологического исследования имело место во всех четырех группах. При этом наиболее высокий показатель по степени эрадикации инфекционного агента был достигнут среди пациентов группы 4 (Таблица 30).

Таблица 30 – Динамика частоты и видов возбудителей в секрете предстательной железы через 3 месяца после лечения

Возбудитель	Доля пациентов, % (n)							
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца
<i>Escherichia coli</i>	27,9% (12)	11,6% (5)	28,9% (11)	7,9% (3)	30,0% (12)	7,5% (3)	24,2% (8)	9,1% (3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18,6% (8)	9,3% (4)	18,4% (7)	5,3% (2)	20,0% (8)	7,5% (3)	21,2% (7)	3,0% (1)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	13,9% (6)	4,7% (2)	13,2% (5)	5,3% (2)	12,5% (5)	5,0% (2)	15,2% (5)	3,0% (1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9,3% (4)	7,0% (3)	10,5% (4)	2,6% (1)	7,5% (3)	5,0% (2)	12,1% (4)	0
<i>Proteus spp.</i>	7,0% (3)	4,7% (2)	7,9% (3)	5,3% (2)	5,0% (2)	2,5% (1)	9,1% (3)	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,0% (3)	2,3% (1)	5,3% (2)	5,3% (2)	7,5% (3)	2,5% (1)	3,0% (1)	0
Микробные ассоциации	16,3% (7)	11,6% (5)	15,8% (6)	0	17,5% (7)	5,0% (2)	15,2% (5)	0
Итого	100% (43)	51,2% (22)	100% (38)	31,6% (12)	100% (40)	35,0% (14)	100% (33)	15,2% (5)
p*	0,039		0,010		0,012		0,001	

p* сравнение показателя после лечения с базовым значением по итоговой величине с помощью критерия Вилкоксона

Через 12 месяцев достоверное уменьшение доли лиц с полной эрадикацией возбудителя в секрете предстательной железы произошло во всех группах, кроме группы 1. При этом наиболее высокий показатель по данному критерию был достигнут среди пациентов группы 4 (Таблица 31).

Таблица 31 – Динамика частоты и видов возбудителей в секрете предстательной железы через 12 месяцев после лечения

Возбудитель	Доля пациентов, % (n)							
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	До лечения	Через 12 меся- цев	До лечения	Через 12 меся- цев	До лечения	Через 12 меся- цев	До лечения	Через 12 меся- цев
<i>Escherichia coli</i>	27,9% (12)	23,3% (10)	28,9% (11)	18,4% (7)	30,0% (12)	17,5% (7)	24,2% (8)	15,2% (5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18,6% (8)	11,6% (5)	18,4% (7)	10,5% (4)	20,0% (8)	12,5% (5)	21,2% (7)	6,1% (2)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	13,9% (6)	9,3% (4)	13,2% (5)	10,5% (4)	12,5% (5)	10,0% (4)	15,2% (5)	6,1% (2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9,3% (4)	9,3% (4)	10,5% (4)	2,6% (1)	7,5% (3)	5,0% (2)	12,1% (4)	0
<i>Proteus spp.</i>	7,0% (3)	4,7% (2)	7,9% (3)	5,3% (2)	5,0% (2)	2,5% (1)	9,1% (3)	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,0% (3)	4,7% (2)	5,3% (2)	5,3% (2)	7,5% (3)	5,0% (2)	3,0% (1)	0
Микробные ассоциации	16,3% (7)	16,3% (7)	15,8% (6)	5,3% (2)	17,5% (7)	12,5% (5)	15,2% (5)	0
Итого	100% (43)	79,1% (34)	100% (38)	57,9% (22)	100% (40)	65,0% (26)	100% (33)	27,3% (9)
p*	0,071		0,040		0,042		0,003	

p* сравнение показателя после лечения с базовым значением по итоговой величине с помощью критерия Вилкоксона

Таким образом, представленные результаты показывают, что применение у пациентов с ХП любого из исследуемых факторов – магнито- и озонотерапии – позволяет добиться более высоких результатов по сравнению с показателями пациентов, лечение которых не предусматривает использование данных методик. При этом положительный эффект от их воздействия отражается практически на всех ключевых клинических параметрах. Однако использование одной из

указанных лечебных опций обеспечивает кратковременный (до 3 месяцев) лечебный эффект. Применение обоих лечебных факторов в составе курса терапии приводит, во-первых, к наиболее выраженным положительным изменениям по всем основным критериям, а во-вторых, позволяет обеспечивать более длительный терапевтический эффект.

Предложенная нами тактика основана на гипотезе, что использование трансректальной магнитотерапии на первом этапе лечения обуславливает устранение эпителиальных и гнойных «пробок», вызывающих обструкцию выводных протоков предстательной железы, а применение на этом фоне трансректальной озонотерапии уже на втором этапе обеспечивает оптимальную санацию патологических очагов. Установлено, что озон вступает в окислительные реакции с гнойно-некротическими тканями и, не имея способности проникать через патологические барьеры, теряет свою противовоспалительную активность [124]. Следовательно, ускорение процесса освобождения протоковой системы от гнойных «пробок» является очень важным моментом, так как чем быстрее предстательная железа будет дренирована, тем эффективнее можно достичь санации органа. В этой связи именно магнитное низкочастотное излучение способно ускорить процесс очищения тканей от микрофлоры и гнойно-некротических масс и сократить сроки репарации тканей. Данный эффект происходит вследствие ориентации биологически активных макромолекул и жидких кристаллов, составляющих основу многих внутриклеточных структур, после воздействия на них магнитных полей. Магнитные поля, в отличие от других физиотерапевтических факторов, легко проникают на большую глубину тканей, не выделяя при этом тепла, обладают следовым характером воздействия [41].

Помимо того, что нами впервые была доказана эффективность комбинированного использования трансректальных форм магнито- и озонотерапии, применение самой магнитотерапии в нашем исследовании было построено на обоснованном использовании всех заданных для аппаратуры физических параметров. Если терапевтическая эффективность НЧМП не вызывает сомнения [77], именно вопрос о необходимых и достаточных

терапевтически значимых параметрах НЧМП остается дискуссионным по настоящее время.

НЧМП характеризуется двумя важнейшими параметрами:

- а) амплитудным значением магнитной индукции (B_m), мТл;
- б) степенью неоднородности (градиентом) магнитного поля, определяемой показателем экспоненты степени неоднородности магнитного поля, мТл/см.

Зависимость индукции от расстояния до торца магнитопровода определяется по следующей формуле: $B_m = B_{m0} \cdot \exp(\alpha \cdot x)$,

где B_m – амплитуда магнитной индукции, B_{m0} – индукция на торце магнитопровода, x – координата точки на оси поля.

Рекомендуемые значения амплитуды магнитной индукции в различных источниках колеблется от 0,1 до 30 мТл. Можно считать наиболее вероятным интервал 0,2–10 мТл.

Недостаточно изученным является и вопрос об участке поля, в котором необходимо обеспечивать нужное значение амплитуды магнитной индукции. Для выпускаемых промышленностью НЧМП терапевтических приборов (МАГ, Амо-Атос, АМУС-01-"ИНТРАМАГ" Эретон и др.) нормируется значение индукции НЧМП на поверхности индуктора магнитопровода – от 10 до 50 мТл. Для наружных индукторов большого размера это оправдано, поскольку индукция излучаемого ими НЧМП уменьшается с увеличением расстоянием от торца не столь значительно, как для малогабаритных внутриволостных индукторов. Например, амплитуда магнитной индукции от индуктора МАГ-30 (сечение магнитопровода 30×40 мм²) уменьшается с показателем экспоненты степени неоднородности магнитного поля $-0,06$ мТл/см на расстоянии до 50 мм от торца индуктора, что обеспечивает приемлемую область терапевтически значимого воздействия. В то же время для малогабаритного индуктора диаметром 2 мм, описанного в 2015 году в работе С.В. Белавской и соавт. [104], экспонента степени неоднородности магнитного поля составляет $-0,29$ мТл/см, а амплитудное значение магнитной индукции уменьшается до 0,05 мТл на расстоянии всего 10 мм.

Большинство авторов отмечает, что эффективность применения неоднородного НЧМП выше, чем однородного, поэтому нами было отдано предпочтение НЧМП. Важнейшим условием эффективности лечебного применения магнитного поля является определение терапевтически значимой индукции в зоне облучаемого органа. По нашим расчетам с привлечением физиков индукция НЧМП в пределах предстательной железы должна находиться в интервале примерно от 0,2 до 10 мТл. Кроме того, мы пришли к заключению, что оптимальное значение показателя экспоненты степени неоднородности магнитного поля лежит в интервале от 0,15 до 0,3 мТл/см. Градиент индукции увеличивается с уменьшением размера магнитопровода. На этом основании мы выбрали малогабаритный индуктор с параметрами и решили, что индуктор должен помещаться в ректальный зонд приемлемого размера и обеспечить следующие параметры НЧМП:

- 1) величину индукции НЧМП в предстательной железе (на расстоянии от 5 до 25 мм от торца волновода) в интервале от 0,2 до 10 мТл;
- 2) градиент НЧМП с показателем экспоненты степени неоднородности магнитного поля не менее -0,15 мТл/см.

На основании данных параметров нами и был разработан индуктор НЧМП, что позволило обеспечить необходимый терапевтический эффект при его применении у пациентов с хроническим инфекционным простатитом. Этот фактор наряду с дополнительным применением трансректальной озонотерапии оказался принципиально важным и необходимым условием для существенного улучшения результатов лечения таких пациентов по сравнению с традиционными подходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХП остается актуальной медико-социальной проблемой в силу широкой распространенности среди мужчин репродуктивного и трудоспособного возраста и многих нерешенных вопросов относительно диагностики и лечения данного заболевания. Хронический инфекционный простатит, который стал предметом исследования в нашей работе, соответствует ХБП (или ХП II) по классификации Национального института здоровья США и занимает особое место среди всех форм ХП. Мы специально использовали термин «хронический инфекционный простатит» вместо ХБП, так как в настоящее время практически всеми специалистами признается этиологическая роль в развитии простатита не только бактериальных агентов, но и микроорганизмов небактериальной природы. Поэтому понятие «хронический инфекционный простатит» представляется всеобъемлющим и подразумевает ключевую роль инфекции любого вида в генезе простатита. С учетом вышеуказанной этиологической роли различных микробов в развитии ХП и повышения диагностических возможностей по идентификации внутриклеточных и других возбудителей небактериальной природы в последнее время стало пересматриваться соотношение различных форм в структуре ХП. На этом основании стали выдвигать гипотезы, что на самом деле доля хронического инфекционного простатита (или ХБП) в структуре ХП намного выше, чем те 5–10%, которые традиционно отводили данному виду ХП. В лечении ХБП основной опцией считается антимикробная терапия. Однако общемировая тенденция к росту резистентности к противомикробным препаратам обуславливает потребность в новых, более эффективных, методах лечения ХБП [48].

Таким образом, с учетом отмеченных обстоятельств нами проведено настоящее исследование с целью изучения возможностей нового подхода к лечению ХБП, а именно оценки эффективности трансректальных способов магнито- и озонотерапии.

Для проведения такого исследования мы выбрали 154 мужчин с хроническим инфекционным простатитом, которые были разделены рандомным

способом на 4 группы по вариантам проводимой терапии:

- а) группа 1 – стандартная терапия продолжительностью 6 недель;
- б) группа 2 – дополнительно к стандартной терапии проводили трансректальную магнитотерапию;
- в) группа 3 – дополнительно к стандартной терапии проводили трансректальную озонотерапию;
- г) группа 4 – дополнительно к стандартной терапии проводили трансректальную магнито- и озонотерапию.

При этом между данными группами не существовало достоверных различий по всем параметрам обследования перед началом терапии.

Результаты терапии мы изучали по всем ключевым клинико-инструментальным критериям: показателям анкет NIH-CPSI, IPSS/QoL и IIEF-5, данным урофлоуметрии, объема остаточной мочи, объема предстательной железы, микроскопического и бактериологического исследования секрета предстательной железы. В отличие от большинства подобных исследований, где у такой категории пациентов результаты терапии оценивали в короткие сроки после терапии (как правило, через 3 месяца и менее), в нашей работе сроки эффективность схем лечения определяли не только через 3 месяца, но и в более отдаленные сроки – через 12 месяцев после курса терапии.

В результате проведенного исследования нам удалось выявить, что через 3 месяца лечения с использованием всех четырех вариантов терапии отмечается статистически значимое улучшение показателей анкет NIH-CPSI, IPSS/QoL и IIEF-5, данных урофлоуметрии, объема остаточной мочи и объема предстательной железы. При этом такая положительная динамика по всем критериям в максимальной степени проявилась при комбинированном применении трансректальной магнито- и озонотерапии. Однако через 12 месяцев достоверное улучшение всех указанных параметров относительно их уровня перед терапией установлено только среди пациентов группы 4. Такие же наилучшие изменения были характерны для группы 4 и по динамике показателей секрета предстательной железы. Если до начала лечения во всех четырех группах

не было ни одного пациента с нормальным содержанием лейкоцитов в секрете предстательной железы, то через 3 месяца после окончания курса терапии в группе 4 уже 75,8% пациентов имели нормальное содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы, тогда как в группе 1 доля таких пациентов составила 18,6%, в группе 2 – 31,6% и в группе 3 – 30,0%. Даже через 12 месяцев после лечения доля лиц с нормальным содержанием лейкоцитов в секрете предстательной железы среди пациентов группы 4 была достаточно высока и составила 57,6% при 9,3% таких мужчин среди пациентов группы 1, 13,2% – среди группы 2 и 12,5% – среди группы 3.

По эрадикации возбудителей ХП из секрета предстательной железы после лечения неоспоримое преимущество было характерно для группы 4. Именно использование магнито- и озонотерапии в дополнение к стандартной терапии у пациентов данной группы привело к эрадикации инфекционного агента в 84,8% наблюдений через 3 месяца после курса лечения и в 72,7% случаев – через 12 месяцев. Для сравнения: через 3 месяца после терапии частота эрадикации возбудителя после других вариантов терапии оказалась ниже в 1,24–1,76 раза относительно терапии в группе 4, а через 12 месяцев – ниже в 1,73–3,48 раза.

Таким образом, удалось доказать, что использованная тактика лечения пациентов с хроническим инфекционным простатитом, заключающаяся в поэтапном применении сначала трансректальной магнитотерапии, а потом озонотерапии дополнительно к стандартной терапии, обеспечивает наиболее высокие и долгосрочные результаты лечения пациентов данной категории. Полученные результаты указывают на возможную перспективу широкого применения данного лечебного подхода в клинической практике оказания медицинской помощи пациентам с хроническим инфекционным простатитом.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное трансректальное применение магнито- и озонотерапии в дополнение к стандартной терапии у пациентов с хроническим инфекционным простатитом позволяет добиться наилучших результатов относительно других методов лечения, не предусматривающих использование данных терапевтических факторов либо применяющих только один из них, что проявляется достоверным улучшением всех основных субъективных и объективных показателей обследования (данные специальных опросников, лабораторных и инструментальных исследований) через 3 и 12 месяцев после терапии относительно исходного уровня ($p < 0,05$), тогда как после других вариантов терапии улучшение данных параметров ограничено 3-месячным сроком после лечения.

2. Дополнительное к стандартному лечению трансректальное использование магнитотерапии на первом этапе и озонотерапии на втором этапе обеспечивает улучшение результатов лечения в наибольшей степени: снижение суммарного балла по анкете NIH-CPSI на 83,3% (60,0–70,8% при других вариантах лечения) и 41,7% (4,0–16,7% при других вариантах лечения) через 3 и 12 месяцев после лечения соответственно, анкете IPSS – на 84,2% (60,0–72,2% при других вариантах лечения) и 47,4% (5,0–16,7% при других вариантах лечения) через 3 и 12 месяцев соответственно, QoL – на 75,0% (40,0–60,0% при других вариантах лечения) и 50,0% (0–10,0% при других вариантах лечения) через 3 и 12 месяцев соответственно, повышение суммы баллов по анкете IIEF-5 на 19,0% (9,5% при других вариантах лечения) и 19,0% (4,8–9,5% при других вариантах лечения) через 3 и 12 месяцев соответственно, увеличение максимальной скорости мочеиспускания на 73,8% (30,1–53,7% при других вариантах лечения) и 29,2% (5,9–11,2% при других вариантах лечения) через 3 и 12 месяцев соответственно, уменьшение объема остаточной мочи на 25,0% (17,9–20,7% при других вариантах лечения) и 20,8% (7,1–10,3% при других вариантах лечения) через 3 и 12 месяцев соответственно, объема предстательной железы – на 31,0% (18,5–21,4% при

других вариантах лечения) и 27,6% (3,7–10,7% при других вариантах лечения) через 3 и 12 месяцев соответственно.

3. Наилучшая положительная динамика показателей простатического секрета выявлена при трансректальном сочетанном воздействии магнитного поля и озонированных веществ на ткани предстательной железы по сравнению с другими примененными подходами к лечению хронического инфекционного простатита: при комбинированной магнито- и озонотерапии в дополнение к стандартному лечению доля лиц с нормальным содержанием лейкоцитов в простатическом секрете повышается с базовых 0% до 75,8% и 57,6% через 3 и 12 месяцев после лечения соответственно ($p < 0,05$), доля лиц с нормальным содержанием лецитиновых зерен – с базовых 0% до 30,3% и до 21,2% через 3 и 12 месяцев после лечения соответственно ($p < 0,05$).

4. В 83,8% наблюдений среди пациентов с хроническим инфекционным простатитом с помощью культурального метода в секрете предстательной железы был идентифицирован только один вид бактериальной флоры, в 16,2% – микробные ассоциации. В категорию наиболее часто выявляемых возбудителей хронического простатита входили следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* (в 27,9%), *Staphylococcus epidermidis* (в 19,5%), *Staphylococcus saprophyticus* (в 13,6%), *Staphylococcus aureus* (в 9,7%), *Proteus spp.* (в 7,1%).

5. Поэтапное трансректальное использование магнито- и озонотерапии в дополнение к стандартному лечению позволяет обеспечить эрадикацию возбудителя простатита в 84,8% случаев через 3 месяца (при других использованных вариантах лечения этот показатель колеблется в пределах 48,2–68,4%) и в 72,7% случаев через 12 месяцев после лечения (при других использованных вариантах лечения этот показатель колеблется в пределах 20,9–42,1%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с хроническим инфекционным простатитом целесообразно дополнительно к стандартному подходу лечения использовать магнито- и озонотерапию в трансректальной форме.
2. Для обеспечения максимальной эффективности лечения пациентов с хроническим инфекционным простатитом трансректальную магнито- и озонотерапию следует применять по следующей схеме: магнитотерапию – на первом этапе, озонотерапию – на втором этапе.
3. В рамках данной схемы лечения рекомендуется проводить 10 ежедневных сеансов трансректальной магнитотерапии продолжительностью 15 минут и 10 ежедневных сеансов трансректальной озонотерапии с первоначальной длительностью процедуры 5 минут и последующим ее постепенным увеличением до 25 минут.
4. Для достижения выраженного терапевтического эффекта следует придерживаться следующих физических характеристик:
 - а) при трансректальной магнитотерапии – расстояние от торца магнитного индуктора до предстательной железы должно составлять от 5 до 25 мм, индукция низкочастотного магнитного поля в области предстательной железы от 0,2 до 10 мТл, показатель экспоненты степени неоднородности магнитного поля – не менее -0,15 мТл/см;
 - б) при трансректальной озонотерапии – концентрация озона в инстиллируемом в прямую кишку растворе должна составлять 1200 мкг/л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛРС – бета-лактамаза расширенного спектра

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

И-ФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа

КОЕ – колониеобразующие единицы

НЧМП – низкочастотное магнитное поле

СНМП – симптомы нижних мочевых путей

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хронический бактериальный простатит

ХП – хронический простатит

EAU – Европейская ассоциация урологов

ИЕФ-5 – Международный индекс эректильной функции

IPSS – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы

Me – медиана

n – количество пациентов

NIH-CPSI – шкала симптомов хронического простатита Национального института здоровья США

p – уровень значимости

pK_a – константа диссоциации лекарственного средства

$Q_{25\%}$ – нижний квартиль

$Q_{75\%}$ – верхний квартиль

Q_{ave} – средняя скорость мочеиспускания

Q_{max} – максимальная скорость мочеиспускания

QoL – качество жизни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алентьев, А.М. Лечение хронического бактериального простатита с применением методики Северная ходьба / А.М. Алентьев, И.В. Борзунов, Ю.М. Борзунова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 86–90.
2. Алентьев, А.М. Лечение хронического бактериального простатита с применением методики Северная ходьба / А.М. Алентьев // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 382–390.
3. Аляев, Ю.Г. Применение вardenafil в комбинированном лечении больных хроническим бактериальным простатитом / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Н.Д. Ахвледиани // Урология. – 2008. – № 6. – С. 52–55.
4. Антибактериальная терапия хронических простатитов у лиц пожилого и старческого возраста / Х-М.Н. Джалилов, Т.В. Царуева, М.С. Саидов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 111–114.
5. Антиоксиданты в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными экскреторно-токсической формой бесплодия / С.В. Выборнов, Ф.Р. Асфандияров, К.С. Сеидов, В.А. Круглов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 3. – С. 74–78.
6. Аполихин, О.И. Лазерная терапия при мужском бесплодии. Ч. 2. Систематический обзор клинических исследований / О.И. Аполихин, С.В. Москвин // Урология. – 2017. – № 6. – С. 164–171.
7. Бактериальный простатит и фиброз предстательной железы: современный взгляд на лечение и профилактику / А.В. Зайцев, Д.Ю. Пушкарь, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 7. – С. 14–18.
8. Бактериальный простатит: эпидемиология и этиология / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, Р.С. Исмаилов [и др.] // Урология. – 2018. – № 6. – С. 144–148.
9. Бактериофаготерапия в лечении пожилых пациентов с инфекционными осложнениями нижних мочевых путей / А.О. Васильев, А.В. Зайцев, А.А. Ширяев [и др.] // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26, № 1–2. – С. 22–28.
10. Бактериофаготерапия урологической инфекции / Т.С. Перепанова, Д.С.

Меринов, А.В. Казаченко [и др.] // Урология. – 2020. – № 5. – С. 106–114.

11. Баткаев, Э.А. Совершенствование комплексной терапии хронического бактериального простатита / Э.А. Баткаев, М.В. Урпин // Вестник последипломного медицинского образования. – 2016. – № 1. – С. 24–30.

12. Беляков, Н.Ф. Магнитотерапия в комплексном лечении хронического бактериального простатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Беляков Николай Федорович. – Саратов, 2013. – 24 с.

13. Божедомов, В.А. Современные возможности лечения хронического простатита / В.А. Божедомов // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 10–22.

14. Божедомов, В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения / В.А. Божедомов // Урология. – 2016. – № 3 (Приложение). – С. 78–90.

15. Бойченко, А.Н. Физические факторы в комплексной восстановительной терапии больных хроническим простатитом: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Бойченко Алексей Николаевич. – Пятигорск, 2013. – 140 с.

16. Боков, А.И. Эффективность физиотерапевтического лечения хронического бактериального простатита / А.И. Боков, М.В. Забелин, П.С. Кызласов // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 10–15.

17. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008 – 2017 гг. / О.И. Аполихин, В.А. Комарова, А.А. Никушина, А.В. Сивков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 4–13.

18. Боровец, С.Ю. Методики лазерной терапии при мужском бесплодии / С.Ю. Боровец, С.В. Москвин // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 49–61.

19. Бочкарев, А.Б. Лечение хронических воспалительных заболеваний предстательной железы в амбулаторных условиях с применением локальной магнитотерапии / А.Б. Бочкарев, А.В. Пьявченко // Медицинские, социальные и философские аспекты здоровья человека в современном обществе: опыт междисциплинарных исследований. – Орел: Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, 2015. – С. 23–25.

20. Братчиков, О.И. Антиоксидантное сопровождение фармакотерапии

- хронического простатита: патогенетическая целесообразность и эффективность / О.И. Братчиков, И.А. Тюзиков, П.А. Дубонос // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2019. – № 3. – С. 56–66.
21. Братчиков, О.И. Обоснование целесообразности дополнительной антиоксидантной терапии при хроническом бактериальном простатите в экспериментальных моделях / О.И. Братчиков, П.А. Дубонос, И.А. Тюзиков // Урология. – 2019. – № 1. – С. 16–22.
22. Братчиков, О.И. Оксидативный статус предстательной железы и его динамика на фоне этиотропной антимикробной химиотерапии у больных хроническим бактериальным простатитом / О.И. Братчиков, П.А. Дубонос, И.А. Тюзиков // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, № 3. – С. 56–65.
23. Вибромагнитная терапия с помощью аппарата АВИМ-1 при хроническом простатите с синдромом тазовой боли / А.И. Неймарк, Р.Т. Алиев, Ю.М. Райгородский, Г.Е. Махова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 11–14.
24. Винаров, А.З. Применение варденафила в терапии хронического простатита / А.З. Винаров, Н.Д. Ахвледиани // Врач. – 2009. – № 6. – С. 18–21.
25. Винник, Ю.Ю. Клинико-лабораторные особенности течения хронического уретрогенного простатита на фоне комплексного лечения с применением озонотерапии / Ю.Ю. Винник, В.И. Прохоренков, В.Г. Николаев // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 5. – С. 80–84.
26. Винник, Ю.Ю. Особенности течения хронического абактериального простатита с воспалительным компонентом у мужчин первого периода зрелого возраста в зависимости от соматотипа. Часть 1: клиническая характеристика / Ю.Ю. Винник, В.В. Борисов // Урология. – 2018. – № 6. – С. 108–114.
27. Винник, Ю.Ю. Особенности течения хронического абактериального простатита с воспалительным компонентом у мужчин первого периода зрелого возраста в зависимости от соматотипа. Часть 2: лабораторно-инструментальная характеристика / Ю.Ю. Винник, В.В. Борисов // Урология. – 2019. – № 5. – С. 86–93.

28. Винник, Ю.Ю. Особенности течения хронического простатита на фоне комплексного лечения с применением озонотерапии / Ю.Ю. Винник, В.И. Прохоренков, В.Г. Николаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 47–50.
29. Винник, Ю.Ю. Современное представление о лечении хронического небактериального простатита с воспалительным компонентом / Ю.Ю. Винник // Андрология и генитальная хирургия. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 27–34.
30. Виноградов, И.В. Инфекции добавочных половых желёз: механизмы влияния на мужскую фертильность / И.В. Виноградов, А.Р. Живулько, С.В. Королёв // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 43–48.
31. Возможности антиоксидантной защиты у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и сопутствующим хроническим простатитом / П.Г. Осипов, А.А. Берещ, Ю.С. Ханин, О.И. Некрылова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 8–11.
32. Возможности антиоксидантной терапии хронического абактериального простатита IIIВ категории / И.С. Шорманов, И.И. Можаяев, А.С. Соловьёв, Н.С. Шорманова // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, Специальный выпуск. – С. 136–137.
33. Гаврусев, А.А. Экстракорпоральная импульсная магнитная терапия: результаты и перспективы применения в урологической практике / А.А. Гаврусев, К.Г. Лосицкий // Медицинские новости. – 2017. – № 1. – С. 50–52.
34. Дарий, Е.В. Оценка эффективности методики ударно-волновой терапии в лечении синдрома хронической тазовой боли / Е.В. Дарий, К.А. Тирси, Н.А. Григорьев // Урология. – 2020. – № 1. – С. 46–50.
35. Дударева, А.А. Анализ эффективности комбинированной физиотерапии в лечении хронического простатита с нарушением половой функции (электромагнито-лазерная стимуляция, локальная фотодекомпрессия, озонотерапия) / А.А. Дударева, А.В. Молчанов // Главный врач Юга России. – 2019. – № 5. – С. 77–79.
36. Дутов, В.В. Актуальные вопросы терапии ДГПЖ и хронического

- простатита. Лекция / В.В. Дутов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 78–82.
37. Жиборев, А.Б. Эффективность комплексного подхода к лечению хронического простатита, в том числе у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / А.Б. Жиборев, А.Г. Мартов // Урология. – 2018. – № 4. – С. 81–87.
38. Жиборев, Б.Н. Использование физиотерапевтического устройства в комплексном лечении воспалительных заболеваний предстательной железы / Б.Н. Жиборев, А.Б. Жиборев, Б.Ю. Ракчеев // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 622–628.
39. Зубков, А.Ю. Хронический бактериальный простатит, ассоциированный с андрогенным дефицитом / А.Ю. Зубков, Н.А. Антонов // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 3. – С. 389–393.
40. Ибишев, Х.С. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении хронического рецидивирующего бактериального простатита / Х.С. Ибишев, А.А. Манцов, П.А. Крайний // Урология. – 2020. – № 4. – С. 21–26.
41. Исаев, У.М. Лечение гнойных ран при местной озонотерапии на фоне низкочастотных магнитных полей / У.М. Исаев // Вестник новых медицинских технологий – 2008. – Т. XV, № 1. – С. 111–112.
42. Исследование антимикробных свойств препарата ПростаНорм® на уропатогенах, выделенных из клинического материала больных хроническим простатитом / Е.В. Русанова, И.А. Василенко, А.С. Гурьев [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 69–76.
43. К вопросу о бактериальном простатите / М.Т. Сейдуманов, Г.С. Абдиев, Н.Б. Каржаубаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3–2. – С. 100–102.
44. Карпов, Е.И. Современный взгляд на лечение синдрома нижних мочевыводящих путей: цитомедины как класс лекарственных препаратов / Е.И. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 27. – С. 1992–1996.
45. Каскеев, Д.М. Немедикаментозные методы в лечении больных хроническим

абактериальным простатитом / Д.М. Каскеев // Медицина Кыргызстана. – 2017. – № 4. – С. 60–62.

46. Катибов, М.И. Лабораторные критерии эффективности магнито- и озонотерапии при хроническом бактериальном простатите / М.И. Катибов, М.М. Алибеков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 134–139.

47. Катибов, М.И. Местное применение магнито- и озонотерапии при хроническом бактериальном простатите: 3-х и 12-ти месячные результаты по данным анкеты NIH-CPSI / М.И. Катибов, М.М. Алибеков // Вопросы урологии и андрологии. – 2019. – Том 7, № 4. – С. 5–10.

48. Катибов, М.И. Современные подходы к лечению хронического бактериального простатита / М.И. Катибов, М.М. Алибеков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2022. – № 2. – С. 130–139.

49. Катибов, М.И. Трансректальная озоно- и магнитотерапия в лечении хронического бактериального простатита / М.И. Катибов, М.М. Алибеков // Урология. – 2019. – № 6. – С. 6–11.

50. Кириленко, Е.А. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему / Е.А. Кириленко, В.Ф. Оношко // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 102–108.

51. Клименко, П.М. Использование экстракорпоральной магнитной стимуляции в терапии больных с синдромом хронической тазовой боли / П.М. Клименко, В.А. Чабанов, С.Э. Шимкус // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 90–93.

52. Коган, М.И. Микробиота секрета простаты: сравнительный анализ хронического простатита категорий II и IIIA / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, Р.С. Исмаилов // Урология. – 2020. – № 2. – С. 16–22.

53. Колмацуй, И.А. Оптимизация методов физиолечения у больных хроническим простатитом с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы / И.А. Колмацуй, Е.Ф. Левицкий // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – № 1. – С. 52–56.

54. Корнеев, И.А. Российский опыт применения суппозитория Витапрост Форте у больных с симптомами нижних мочевыводящих путей и доброкачественной гиперплазией предстательной железы: сравнительный анализ исследований / И.А. Корнеев // Урология. – 2017. – № 3. – С. 138–144.
55. Кочуров, А.М. Инновационный метод терапии хронического простатита / А.М. Кочуров, Б.С. Хышиктуев // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 5. – С. 153–154.
56. Крупин, А.В. Хронический бактериальный простатит. Клинические аспекты патогенетической терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23 / Крупин Алексей Валентинович. – Нижний Новгород, 2017. – 151 с.
57. Крупин, В.Н. Клинико-морфологические параллели при хроническом бактериальном простатите / В.Н. Крупин, А.В. Крупин, А.Н. Белова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 3. – С. 52–57.
58. Крупин, В.Н. Лечение больных хроническим бактериальным простатитом / В.Н. Крупин, А.Н. Белова, А.В. Крупин // Вестник урологии. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 26–37.
59. Крупин, В.Н. Патогенетическое лечение больных хроническим бактериальным простатитом с сопутствующей неврологической патологией: наш опыт / В.Н. Крупин, А.В. Крупин, А.Н. Белова // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 36–43.
60. Крянга, А.А. Влияние комплексного лечения с применением сочетанного воздействия магнитолазерной терапии и красного света на микроциркуляцию в предстательной железе у больных хроническим абактериальным простатитом / А.А. Крянга, Т.В. Кулишова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 2. – Публикация 3–3. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/3-3.pdf> (дата обращения: 20.03.2019).
61. Крянга, А.А. Современное представление о механизмах сочетанного применения магнитолазерной терапии и красного света у больных хроническим абактериальным простатитом / А.А. Крянга, Т.В. Кулишова // Современные

проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28450> (дата обращения: 10.05.2021).

62. Крянга, А.А. Современные физические методы лечения больных хроническим абактериальным простатитом / А.А. Крянга // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28572> (дата обращения: 16.05.2021).

63. Кузьменко, А.В. Энтормологический препарат аденопросин в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом / А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев // Урология. – 2021. – № 1. – С. 39–44.

64. Кульчавеня, Е.В. Возможности экстракорпоральной ударно-волновой терапии при хроническом простатите/синдроме хронической тазовой боли / Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко, А.А. Баранчукова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 4. – С. 13–25.

65. Кульчавеня, Е.В. Комплексная этиопатогенетическая терапия больных хроническим бактериальным простатитом / Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 27. – С. 1997–2002.

66. Кульчавеня, Е.В. Обоснование назначения и эффективность препарата Лонгидаза у больных хроническим простатитом / Е.В. Кульчавеня, О.П. Швецова, А.А. Бреусов // Урология. – 2018. – № 4. – С. 64–71.

67. Кульчавеня, Е.В. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия при хроническом простатите / Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко, Е.В. Брижатюк // Урология. – 2016. – № 2. – С. 77–81.

68. Кульчавеня, Е.В. Эффективность ферментотерапии в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом (категории IIIa) / Е.В. Кульчавеня, А.А. Баранчукова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С. 17–30.

69. Кульченко, Н.Г. Роль противовоспалительной терапии в лечении острого и хронического простатита. Особенности инновационной молекулы кетопрофена. Обзор литературы / Н.Г. Кульченко, Е.В. Яценко // Экспериментальная и

клиническая урология. – 2019. – № 3. – С. 158–163.

70. Курашова, Н.А. Окислительный стресс при некоторых воспалительных и инфекционных заболеваниях урогенитального тракта у мужчин / Н.А. Курашова, Л.И. Колесникова // Урология. – 2018. – № 1. – С. 155–158.

71. Лечение больных простатитом доксициклином (Юнидокс Соллютаб®) и/или джозамицином (Вильпрафен®) в реальной клинической практике. Результаты наблюдательной программы TAURUS / А.З. Винаров, С.В. Стойлов, С.В. Козырев [и др.] // Урология. – 2015. – № 3. – С. 75–83.

72. Лечение больных с синдромом хронической тазовой боли в одиночном центре / В.А. Круглов, Ф.Р. Асфандияров, С.В. Выборнов, К.С. Сеидов // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 27–35.

73. Лобкарев, А.О. Сравнительный анализ клинической эффективности α_1 -адреноблокаторов доксазозина, тамсулозина и силодозина у мужчин с хроническим невоспалительным простатитом / А.О. Лобкарев, Р.Х. Хафизьянова, О.А. Лобкарев // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 6. – С. 880–886.

74. Локшин, К.Л. Актуальные вопросы лечения бактериальных и абактериальных простатитов: каковы показания для антибактериальной и фитотерапии? / К.Л. Локшин // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2016. – № 4. – С. 6–9.

75. Локшин, К.Л. Простатит: что нового и полезного в фундаментальных и клинических исследованиях? / К.Л. Локшин // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 69–78.

76. Магнито- и озонотерапия у больных с хроническим обструктивным простатитом / Р.Т. Савзиханов, Ю.Б. Казиров, Г.А. Газимагомедов [и др.] // Материалы XII съезда Российского общества урологов: Москва, 18–21 сентября 2012 г. – М.: Дипак, 2012. – С. 47–48.

77. Магнитотерапия: теоретические основы и практическое применение / В.С. Улащик, А.С. Плетнев, Н.В. Войченко, С.В. Плетнев; под общ. ред. В.С. Улащика. – Минск: Беларуская навука, 2015. – 379 с.

78. Мадыкин, Ю.Ю. Озонотерапия в комплексном лечении хронического инфекционного простатита: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.51 / Мадыкин Юрий Юрьевич. – Тула, 2004. – 157 с.
79. Максимова, С.С. Влияние комплексной терапии больных хроническим абактериальным простатитом на гемодинамику предстательной железы / С.С. Максимова, А.И. Неймарк // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 3. – С. 144–151.
80. Маслова, Н.В. Клинический опыт комплексного лечения хронического бактериального простатита / Н.В. Маслова, Д.А. Фрол, Н.В. Курилович // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 51–54.
81. Медведев, В.Л. Эффективность применения препарата аденопросин® в комплексном лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом / В.Л. Медведев, М.Е. Ефремов // Инновационная медицина Кубани. – 2020. – № 3. – С. 45–51.
82. Место протеолитических энзимов в комплексном лечении больных хроническим бактериальным простатитом / В.Н. Ткачук, А.С. Аль-Шукри, И.Н. Ткачук, Ю.И. Стернин // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 48–49.
83. Микробные патогены при хроническом бактериальном простатите. Обзор / М.И. Коган, Х.С. Ибишев, Ю.Л. Набока, А.Х. Ферзаули // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 104–106.
84. Микробный спектр секрета предстательной железы и факторы персистенции бактерий, обнаруженных при хроническом бактериальном простатите. Обзорная статья / Ю.Л. Набока, М.И. Коган, М.Л. Черницкая [и др.] // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2012. – № 3. – С. 1–6.
85. Москвин, С.В. Лазерное освечивание крови: основные терапевтические методы (систематический обзор литературы) / С.В. Москвин, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – №1. – Публикация 7–3. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-3.pdf> (дата обращения: 12.02.2018).

86. Москвин, С.В. Экспериментальное обоснование эффективности лазерной терапии мужского бесплодия / С.В. Москвин, С.Ю. Боровец, В.А. Торопов // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 44–53.
87. Мягков, Ю.А. Диагностика и лечение хронического простатита: современное состояние проблемы / Ю.А. Мягков, М.М. Лотоцкий, А.Ю. Мягкова // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339, № 2. – С. 20–28.
88. Неврологические аспекты диагностики и лечения хронического простатита / В.Н. Крупин, Я.Я. Махмудов, Л.А. Махмудова [и др.] // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 22–27.
89. Необходимость комплексного подхода к обследованию и лечению больных хроническим абактериальным простатитом / Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов, А.Г. Чередниченко, С.В. Стовбун // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 84–89.
90. Непосредственная и отдаленная эффективность сочетанного применения магнитолазерной терапии и красного света в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом / Т.В. Кулишова, А.И. Неймарк, А.А. Крянга, А.В. Газаматов // Урология. – 2018. – № 6. – С. 101–106.
91. Новые возможности применения гиалуронидазы при хроническом простатите / Е.В. Кульчавеня, С.Ю. Шевченко, А.Г. Чередниченко [и др.] // Урология. – 2020. – № 3. – С. 56–62.
92. Оптимизация фармакотерапии хронического бактериального простатита / И.С. Шорманов, А.С. Соловьев, И.И. Можаяев, Н.С. Шорманова // Актуальные вопросы разработки, изучения и обращения лекарственных средств. Сборник научных работ, посвященный 35-летию фармацевтического факультета ЯГМУ. – Ярославль: ООО «Аверс Плюс», 2017. – С. 236–244.
93. Опыт применения низкоинтенсивной ударно-волновой терапии в амбулаторной урологической практике у пациентов с хроническим простатитом / Б.А. Гарилович, Н.Н. Кузнецова, И.Н. Титаренко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 122–127.
94. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности

терапии мужчин с хроническим простатитом категорий II и IIIА левофлоксацином и тамсулозином в комбинации с препаратом ИндигалПлюс / М.И. Коган, Е.В. Кульчавеня, А.Д. Каприн [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 3. – С. 72–78.

95. Патогенетическое обоснование применения системной магнитотерапии в лечении больных хроническим простатитом с эректильной дисфункцией / А.Т. Терешин, Е.Е. Бакуров, Р.К. Долаев [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 151–154.

96. Первый опыт применения ударно-волновой терапии у мужчин с синдромом хронической тазовой боли / В.И. Руденко, Л.М. Рапопорт, М.А. Газимиев [и др.] // Урология. – 2015. – № 6. – С. 26–29.

97. Перспективы комбинированного применения препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус при хроническом простатите и эректильной дисфункции / А.З. Винаров, Л.Г. Спивак, Д.В. Еникеев [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2018. – № 3-4. – С. 60–69.

98. Перспективы системной энзимотерапии при мужском иммунном бесплодии / С.Н. Калинина, Д.Г. Кореньков, В.Н. Фесенко, Т.Н. Назаров // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 49–59.

99. Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия: национальное руководство / Г.Н. Пономаренко. – М.: Гэотар-Медиа, 2014. – 864 с.

100. Попков, В.М. Локальная бароимпульсная терапия в комплексном лечении пациентов с хроническим простатитом: метод. рекомендации / В.М. Попков, А.А. Чураков, А.Б. Долгов. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2016. – 29 с.

101. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 775н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом простатите". URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8425-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-775n-ob-utverzhdanii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-hronicheskom-prostatite> (дата

обращения: 07.05.2021).

102. Применение ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа в реабилитации пациентов с хроническим простатитом / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2013. – № 5. – С. 30–34.

103. Применение комплексной резонансно-волновой терапии пациентам с хроническим бактериальным простатитом / В.А. Кияткин, Т.В. Кончугова, М.Ю. Яковлев, А.Д. Бобков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92, № 5. – С. 40–44.

104. Разработка устройства для внутриволостного воздействия с пространственным и временным совмещением пяти воздействующих факторов / С.В. Белавская, Л.И. Лисицына, З.Н. Педонова, Л.Г. Навроцкий // Научный вестник НГТУ. – 2015. – Т. 61, № 4. – С. 21–33.

105. Результаты 10-летнего исследования эффективности протеолитических энзимов у больных хроническим простатитом / В.Н. Ткачук, А.С. Аль-Шукри, И.Н. Ткачук, Ю.И. Стернин // Урологические ведомости. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 5–9.

106. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты / В.А. Божедомов, А.В. Семенов, Г.М. Пацановская [и др.] // Урология. – 2015. – № 1. – С. 70–78.

107. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – новые грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической практике / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2018. – № 2. – С. 20–37.

108. Сегментарная электростимуляция и базовая фармакотерапия в лечении хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли / И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов, Е.А. Недогонова [и др.] // Здоровье мужчины. – 2020. – № 1. – С. 33–38.

109. Современные диагностические и лечебные тактики при калькулезном

- простатите / М.Т. Сейдуманов, Г.С. Абдиев, Н.Б. Каржаубаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3–2. – С. 97–99.
110. Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом / А.В. Зайцев, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева, Д.Ю. Пушкар // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 53–60.
111. Современный подход к диагностике хронического простатита / Е.В. Кульчавеня, Е.В. Брижатюк, Д.П. Холтобин, А.Г. Чередниченко // Урология. – 2021. – № 2. – С. 32–39.
112. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018» / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // Урология. – 2020. – № 1. – С. 19–31.
113. Спектр представителей условно-патогенной микрофлоры, выделенной из секрета простаты при хроническом бактериальном простатите / Т.В. Туник, Е.И. Иванова, Е.В. Григорова [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2, № 5, Ч. 2. – С. 70–73.
114. Спивак, Л.Г. Место препарата Цернилтон® в лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор опыта применения) / Л.Г. Спивак, Д.В. Платонова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2017. – № 1. – С. 30–34.
115. Спивак, Л.Г. Эффективность и безопасность применения препарата Витапрост® Плюс у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, а также у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы до и после трансуретральной резекции для профилактики осложнений / Л.Г. Спивак, Д.В. Платонова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2017. – № 2. – С. 16–21.
116. Сравнительная оценка развития и течения воспалительного процесса в предстательной железе при трансуретральном инфицировании с использованием

каузативного и дебатированных штаммов микроорганизмов в низких титрах / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, С.С. Тодоров, Р.С. Исмаилов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 3. – С. 40–48.

117. Сравнительный анализ эффективности лечения симптомов нижних мочевыводящих путей при гиперплазии предстательной железы, ассоциированной с хроническим воспалением в ткани простаты, при применении *Serenoa repens* в комбинации с *Urtica dioiccus* / Х.С. Ибишев, П.А. Крайний, В.В. Митусов [и др.] // Урология. – 2019. – № 1. – С. 40–46.

118. Суворов, С.А. Оптимизация терапии больных хроническим уретрогенным простатитом / Суворов С.А., Толстокоров С.А. // *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* – 2019. – № 9. – URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/8022> (дата обращения: 07.05.2021).

119. Ткачук, В.Н. Отдаленные результаты лечения витапростом-плюс больных хроническим бактериальным простатитом / В.Н. Ткачук, И.Н. Ткачук, С.Ю. Боровец // Урологические ведомости. – 2017. – Т. 7, Специальный выпуск. – С. 111–112.

120. Ультразвуковая физиотерапия в лечении простатита / П.И. Тальберг, М.И. Андрюхин, С.Е. Мазина, А.Л. Николаев // Урология. – 2016. – № 6. – С. 54–59.

121. Устройство для магнитофореза: патент RU 48787 U1: МПК А61N 1/00 / авторы: Загиров У.З., Магомедов М-Р.М., Абдуллаев Ш.А., Шахназарова З.А., Салихов М.А.; патентообладатель: Дагестанская государственная медицинская академия. Заявка № 2004134917/22 от 29.11.2004. Опубликовано 10.11.2005.

122. Физиотерапевтические методы в лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли: настоящее и перспективы развития (обзор) / В.М. Попков, А.А. Чураков, А.Б. Долгов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 532–536.

123. Характеристика микробиоты и цитокинового профиля спермоплазмы у больных хроническим бактериальным простатитом / О.В. Бухарин, М.Д. Кузьмин, Н.Б. Перунова [и др.] // Урология. – 2020. – № 5. – С. 67–72.

124. Хмелевская, И.Г. Анализ иммунотропной активности антибиотиков и

протеолитических ферментов на различных экспериментальных моделях индукции иммунодефицитного состояния / И.Г. Хмелевская, Л.В. Ковальчук // Иммунология. – 2000. – № 4. – С. 42–45.

125. Хронический бактериальный простатит, расстройства мочеиспускания у мужчин и фиброз предстательной железы / А.В. Зайцев, Д.Ю. Пушкарь, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева // Урология. – 2016. – № 4. – С. 114–121.

126. Хрянин, А.А. Комбинированная терапия хронического бактериального простатита / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Урология. – 2016. – № 3 (Приложение). – С. 91–96.

127. Что скрывается за диагнозом абактериальный простатит? / А.А. Бреусов, Е.В. Кульчавеня, А.Г. Чередниченко, С.В. Стовбун // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 34–41.

128. Шорманов, И.С. Клиническая и микробиологическая эффективность фаготерапии в лечении хронического бактериального простатита / И.С. Шорманов, А.С. Соловьев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 69–77.

129. Экспериментальная оценка течения воспалительного процесса в простате при ее трансуретральном инфицировании низким титром уропатогена / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, С.С. Тодоров, Р.С. Исмаилов // Урология. – 2019. – № 5. – С. 14–21.

130. Экспериментальное изучение влияния ударно-волновой терапии на проникновение антибиотиков в ткань предстательной железы / Б.А. Гарилевич, В.И. Кирпатовский, Ю.В. Кудрявцев, В.Н. Синюхин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – № 2. – С. 26–29.

131. Экспериментальное моделирование бактериального простатита. Обзор литературы / М.И. Коган, Ю.Л. Набока, Р.С. Исмаилов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 2. – С. 26–33.

132. Экспериментальное обоснование возможности применения акустических ударных волн низких энергий в терапии различных урологических заболеваний / Б.А. Гарилевич, В.И. Кирпатовский, А.А. Семенов, Л.В. Кудрявцева //

Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 4–10.

133. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? / B.I. Yoon, S. Kim, D.S. Han [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2012. – Vol. 18, N 4. – P. 444-450.

134. Anti-inflammatory and Antimicrobial Effects of Anthocyanin Extracted from Black Soybean on Chronic Bacterial Prostatitis Rat Model / B.I. Yoon, W.J. Bae, Y.S. Choi [et al.] // Chin. J. Integr. Med. – 2018. – Vol. 24, N 8. – P. 621-626.

135. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis / G. Perletti, E. Marras, F.M. Wagenlehner, V. Magri // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – N 8. – P. CD009071.

136. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease / L.K. Vestby, T. Grønseth, R. Simm, L.L. Nesse // Antibiotics (Basel). – 2020. – Vol. 9, N 2. – P. 59.

137. Bacterial prostatitis / F.M. Wagenlehner, A. Pilatz, T. Bschiepfer [et al.] // World. J. Urol. – 2013. – Vol. 31, N 4. – P. 711-716.

138. Bacteriophage Transcytosis Provides a Mechanism To Cross Epithelial Cell Layers / S. Nguyen, K. Baker, B.S. Padman [et al.] // mBio. – 2017. – Vol. 8, N 6. – P. e01874-17.

139. Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial / L. Leitner, W. Sybesma, N. Chanishvili [et al.] // BMC Urol. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 90.

140. Bowen, D.K. Chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome / D.K. Bowen, E. Dielubanza, A.J. Schaeffer // BMJ Clin. Evid. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1802.

141. Cefoxitin-based antibiotic therapy for extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae prostatitis: a prospective pilot study / E. Demonchy, J. Courjon, E. Ughetto [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2018. – Vol. 51, N 6. – P. 836-841.

142. *Chlamydia trachomatis* versus common uropathogens as a cause of chronic bacterial prostatitis: Is there any difference? Results of a prospective parallel-cohort study / T. Cai, F. Pisano, G. Nesi [et al.] // Investig. Clin. Urol. – 2017. – Vol. 58, N 6. –

P. 460-467.

143. Chronic bacterial seminal vesiculitis as a potential disease entity in men with chronic prostatitis / S.H. Park, J.K. Ryu, G.Y. Choo [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2015. – Vol. 22, N 5. – P. 508-512.

144. Chronic Infection of the Prostate by *Chlamydia muridarum* Is Accompanied by Local Inflammation and Pelvic Pain Development / L.R. Sanchez, M.L. Breser, G.J. Godoy [et al.] // *Prostate.* – 2017. – Vol. 77, N 5. – P. 517-529.

145. Chronic prostatitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* managed using oral fosfomicin-A case report / F. Almeida, A. Santos Silva, A. Silva Pinto, A. Sarmiento // *IDCases.* – 2019. – Vol. 15. – P. e00493.

146. Chronic prostatitis: current treatment options / G.M. Pirola, T. Verdacchi, S. Rosadi [et al.] // *Res. Rep. Urol.* – 2019. – Vol. 11. – P. 165-174.

147. Clinical and Microbiological Features and Factors Associated with Fluoroquinolone Resistance in Men with Community-Acquired Acute Bacterial Prostatitis / M.G. Park, M.C. Cho, S.Y. Cho, J.W. Lee // *Urol. Int.* – 2016. – Vol. 96, N 4. – P. 443-448.

148. Common Questions About Chronic Prostatitis / J.D. Holt, W.A. Garrett, T.K. McCurry, J.M. Teichman // *Am. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 93, N 4. – P. 290-296.

149. Comprehensive overview of prostatitis / F.U. Khan, A.U. Ihsan, H.U. Khan [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 94. – P. 1064-1076.

150. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a prospective clinical study / D. Papeš, M. Pasini, A. Jerončić [et al.] // *Int. J. STD AIDS.* – 2017. – Vol. 28, N 6. – P. 613-615.

151. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline / J. Rees, M. Abrahams, A. Doble, A. Cooper // *BJU Int.* – 2015. – Vol. 116, N 4. – P. 509-525.

152. Does finasteride have a preventive effect on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model / C.B. Lee, U.S. Ha, S.H. Yim [et al.] // *Urol. Int.* – 2011. – Vol. 86, N 2. – P. 204-209.

153. EAU Guidelines on Urological Infections / G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère

[et al.]. – URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf> (дата обращения: 07.05.2021).

154. Effect of tadalafil on chronic pelvic pain and prostatic inflammation in a rat model of experimental autoimmune prostatitis / K. Okamoto, M. Kurita, H. Yamaguchi [et al.] // *Prostate*. – 2018. – Vol. 78, N 10. – P. 707-713.

155. Efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy for the treatment of chronic non-bacterial prostatitis: A systematic review and meta-analysis / P. Birowo, E. Rangganata, N. Rasyid, W. Atmoko // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, N 12. – P. e0244295.

156. Efficacy of low-intensity extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systematic review and meta-analysis / P. Yuan, D. Ma, Y. Zhang [et al.] // *Neurourol. Urodyn*. – 2019. – Vol. 38, N 6. – P. 1457-1466.

157. Epidemiology and Microbiological Considerations: What's New? / S. Mazzoli, T. Cai, M. Puglisi, R. Bartoletti // *Prostatitis and Its Management. Concepts and Recommendations for Clinical Practice*. T. Cai, T. E. Bjerklund Johansen, editors. – Springer, Switzerland, 2016 – P. 3-10.

158. Five-Year Antimicrobial Resistance Patterns of Urinary *Escherichia coli* at an Australian Tertiary Hospital: Time Series Analyses of Prevalence Data / O. Fasugba, B.G. Mitchell, G. Mnatzaganian [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 10. – P. e0164306.

159. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction / V. Magri, E. Montanari, V. Škerk [et al.] // *Asian. J. Androl*. – 2011. – Vol. 13, N 6. – P. 819-827.

160. Gill, B.C. Bacterial prostatitis / B.C. Gill, D.A. Shoskes // *Curr. Opin. Infect. Dis*. – 2016. – Vol. 29, N 1. – P. 86-91.

161. Guidelines on urological infections / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.] // *European Association of Urology Guidelines*. – 2012. – Ch. 10.4.1. – 69 p.

162. Herbal nutraceutical treatment of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a literature review / O. Dashdondov, J. Wazir, G. Sukhbaatar [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2021. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02868-w> (дата обращения: 07.05.2021).
163. Horner, P.J. Mycoplasma genitalium Infection in Men / P.J. Horner, D.H. Martin // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 216, N 2, suppl. – P. S396-S405.
164. Hu, W.L. Treatment of chronic bacterial prostatitis with amikacin through anal submucosal injection / W.L. Hu, S.Z. Zhong, H.X. He // *Asian. J. Androl.* – 2002. – Vol. 4, N 3. – P. 163-167.
165. Injection therapy for chronic prostatitis: A retrospective analysis of 77 cases / A. Toth, F.M. Guercini, D.M. Feldthouse, J.C. Zhang // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2018. – Vol. 90, N 1. – P. 34-39.
166. Interventions to chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome treatment. Where are we standing and what's next? / M. Appiya Santharam, F.U. Khan, M. Naveed [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 857. – P. 172429.
167. Kandil, H. Trends in Antibiotic Resistance in Urologic Practice / H. Kandil, E. Cramp, T. Vaghela // *Eur. Urol. Focus.* – 2016. – Vol. 2, N 4. – P. 363-373.
168. Krieger, J.N. NIH consensus definition and classification of prostatitis / J.N. Krieger, L. Nyberg Jr., J.C. Nickel // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282, N 3. – P. 236-237.
169. Kwan, A.C.F. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review / A.C.F. Kwan, N.P. Beahm // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020. – Vol. 56, N 4. – P. 106106.
170. Lipsky, B.A. Treatment of bacterial prostatitis / B.A. Lipsky, I. Byren, C.T. Hoey // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, N 12. – P. 1641-1652.
171. Long-Term Fosfomycin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis / I. Los-Arcos, C. Pigrau, D. Rodríguez-Pardo [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2015. – Vol. 60, N 3. – P. 1854-1858.
172. Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: an effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile (Review) / G. Perletti, V. Skerk, V. Magri [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2011. – Vol. 4, N 6. – P. 1035-1044.

173. Management of Chronic Bacterial Prostatitis / Z.T. Su, J.M. Zenilman, K.S. Sfanos, A.S. Herati // *Curr. Urol. Rep.* – 2020. – Vol. 21, N 7. – P. 29.
174. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis / T. Anothaisintawee, J. Attia, J.C. Nickel [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, N 1. – P. 78-86.
175. Mazzoli, S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications / S. Mazzoli // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, N 3. – P. 337-344.
176. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections / B.S. Lee, T. Bhuta, J.M. Simpson, J.C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 10, N 10. – P. CD003265.
177. Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies / C. Delcaru, I. Alexandru, P. Podgoreanu [et al.] // *Pathogens.* – 2016. – Vol. 5, N 4. – P. 65.
178. Mishra, V.C. Role of repeated prostatic massage in chronic prostatitis: a systematic review of the literature / V.C. Mishra, J. Browne, M. Emberton // *Urology.* – 2008. – Vol. 72, N 4. – P. 731-735.
179. Molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-, AmpC β -lactamase- and carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Canadian hospitals over a 5 year period: CANWARD 2007-11 / A.J. Denisuik, P.R. Lagacé-Wiens, J.D. Pitout [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68, Suppl 1. – P. i57-65.
180. Multidisciplinary approach to prostatitis / V. Magri, M. Boltri, T. Cai [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2019. – Vol. 90, N 4. – P. 227-248.
181. Multiple antimicrobial resistance and outcomes among hospitalized patients with complicated urinary tract infections in the US, 2013-2018: a retrospective cohort study / M.D. Zilberberg, B.H. Nathanson, K. Sulham, A.F. Shorr // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 159.
182. Nickel, J.C. Is chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome an infectious disease of the prostate? / J.C. Nickel // *Investig. Clin. Urol.* – 2017. – Vol. 58, N 3. – P.

149-151.

183. Nickel, J.C. α -Blockers for the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: An Update on Current Clinical Evidence / J.C. Nickel, N. Touma // *Rev. Urol.* – 2012. – Vol. 14, N 3-4. – P. 56-64.

184. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / J.V. Franco, T. Turk, J.H. Jung [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 5, N 5. – P. CD012551.

185. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis / I. Karaiskos, L. Galani, V. Sakka [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol. 74, N 5. – P. 1430-1437.

186. Pattern of Antibacterial Resistance in Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis / S.A.R. Mortazavi-Tabatabaei, J. Ghaderkhani, A. Nazari [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* – 2019. – Vol. 10. – P. 169.

187. Peixoto, C.A. The role of phosphodiesterase-5 inhibitors in prostatic inflammation: a review / C.A. Peixoto, F.O. Gomes // *J. Inflamm. (Lond.)*. – 2015. – Vol. 12. – P. 54.

188. Penetration of antimicrobial agents into the prostate / K. Charalabopoulos, G. Karachalios, D. Baltogiannis [et al.] // *Chemotherapy*. – 2003. – Vol. 49, N 6. – P. 269-279.

189. Penetration of piperacillin-tazobactam into human prostate tissue and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacokinetics and pharmacodynamics / I. Kobayashi, K. Ikawa, K. Nakamura [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2015. – Vol. 21, N 8. – P. 575-580.

190. Phage Therapy in Prostatitis: Recent Prospects / A. Górski, E. Jończyk-Matysiak, M. Łusiak-Szelachowska [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1434.

191. Phages and immunomodulation / A. Górski, K. Dąbrowska, R. Międzybrodzki [et al.] // *Future Microbiol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 905-914.

192. Pharmacological Interventions for Bacterial Prostatitis / S. Xiong, X. Liu, W. Deng [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 504.

193. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain

syndrome: a Cochrane systematic review / J.V.A. Franco, T. Turk, J.H. Jung [et al.] // BJU Int. – 2020. – Vol. 125, N 4. – P. 490-496.

194. Phytotherapy and physical therapy in the management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome / M. Hu, J. Wazir, R. Ullah [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2019. – Vol. 51, N 7. – P. 1081-1088.

195. Polackwich, A.S. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy / A.S. Polackwich, D.A. Shoskes // Prostate. Cancer. Prostatic. Dis. – 2016. – Vol. 19, N 2. – P. 132-138.

196. Prevalence of and risk factors for asymptomatic inflammatory (NIH-IV) prostatitis in Chinese men / C. Wu, Z. Zhang, Z. Lu [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 8. – P. e71298.

197. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study / J.C. Nickel, J.M. Teichman, M. Gregoire [et al.] // Urology. – 2005. – Vol. 66, N 5. – P. 935-940.

198. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study / R. Bartoletti, T. Cai, N. Mondaini [et al.] // J. Urol. – 2007. – Vol. 178, N 6. – P. 2411-2415.

199. Profiling the Urinary Microbiome in Men with Positive versus Negative Biopsies for Prostate Cancer / E. Shrestha, J.R. White, S.H. Yu [et al.] // J. Urol. – 2018. – Vol. 199, N 1. – P. 161-171.

200. Prostatic abscess: A systematic review of current diagnostic methods, treatment modalities and outcomes / H. Khudhur, O. Brunckhorst, G. Muir [et al.] // Turk. J. Urol. – 2020. – Vol. 46, N 4. – P. 262-273.

201. Prostatic calculi influence the antimicrobial efficacy in men with chronic bacterial prostatitis / W.P. Zhao, Y.T. Li, J. Chen [et al.] // Asian. J. Androl. – 2012. – Vol. 14, N 5. – P. 715-719.

202. Prostatitis crónica bacteriana. Estudio clínico y microbiológico de 332 casos / V. Heras-Cañas, B. Gutiérrez-Soto, M.L. Serrano-García [et al.] // J. Med. Clin. (Barc.). –

2016. – Vol. 147, N 4. – P. 144-147.

203. Role of oxidative stress in pathology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male infertility and antioxidants function in ameliorating oxidative stress / A.U. Ihsan, F.U. Khan, P. Khongorzul [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 106. – P. 714-723.

204. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility / A. Agarwal, M. Rana, E. Qiu [et al.] // *Andrologia.* – 2018. – Vol. 50, N 11. – P. e13126.

205. Safety and efficacy of levofloxacin 750 mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic bacterial prostatitis / M. Paglia, J. Peterson, A.C. Fisher [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010. – Vol. 26, N 6. – P. 1433-1441.

206. *Serenoa repens* associated with selenium and lycopene extract and bromelain and methylsulfonylmethane extract are able to improve the efficacy of levofloxacin in chronic bacterial prostatitis patients / T. Cai, D. Tiscione, L. Gallelli [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2016. – Vol. 88, N 3. – P. 177-182.

207. Sharp, V.J. Prostatitis: diagnosis and treatment / V.J. Sharp, E.B. Takacs, C.R. Powell // *Am. Fam. Physician.* – 2010. – Vol. 82, N 4. – P. 397-406.

208. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board / P. Horner, G. Donders, M. Cusini [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – Vol. 32, N 11. – P. 1845-1851.

209. Smith, C.P. Male chronic pelvic pain: An update / C.P. Smith // *Indian J. Urol.* 2016. – Vol. 32, N 1. – P. 34–39.

210. Surgical therapy of prostatitis: a systematic review / D.S. Schoeb, D. Schlager, M. Boeker [et al.] // *World J. Urol.* – 2017. – Vol. 35, N 11. – P. 1659-1668.

211. Tadalafil is sufficiently effective for severe chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in patients with benign prostatic hyperplasia / I. Hiramatsu, A. Tsujimura, M. Soejima [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2020. – Vol. 27, N 1. – P. 53-57.

212. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study / R. Bartoletti, T. Cai, G. Nesi [et al.]

// World. J. Urol. – 2014. – Vol. 32, N 3. – P. 737-742.

213. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development / K.S. Sfanos, S. Yegnasubramanian, W.G. Nelson, A.M. De Marzo // Nat. Rev. Urol. – 2018. – Vol. 15, N 1. – P. 11-24.

214. The Lifetime Risk and Prognosis of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome in the Middle-Aged Chinese Males / J. Zhang, X. Zhang, Z. Cai [et al.] // Am. J. Mens. Health. – 2019. – Vol. 13, N 4. – P. 1557988319865380.

215. The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis / S. Letkiewicz, R. Międzybrodzki, M. Kłak [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 60, N 2. – P. 99-112.

216. The presence of Chlamydia trachomatis infection in men with chronic prostatitis / R. Bielecki, I. Ostaszewska-Puchalska, B. Zdrodowska-Stefanow [et al.] // Cent. European. J. Urol. – 2020. – Vol. 73, N 3. – P. 362-368.

217. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study / A.M. Suskind, S.H. Berry, B.A. Ewing [et al.] // J. Urol. – 2013. – Vol. 189, N 1. – P. 141-145.

218. The Use of a Combination of Vaccinium Macracarpon, Lycium barbarum L. and Probiotics (Bifiprost®) for the Prevention of Chronic Bacterial Prostatitis: A Double-Blind Randomized Study / F. Chiancone, M. Carrino, C. Meccariello [et al.] // Urol. Int. – 2019. – Vol. 103, N 4. – P. 423-426.

219. Workowski, K.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 / K.A. Workowski, G.A. Bolan // MMWR Recomm. Rep. – 2015. – Vol. 64, N RR-03. – P. 1-137.

220. Zaidi, N. Management of Chronic Prostatitis (CP) / N. Zaidi, D. Thomas, B. Chughtai // Curr. Urol. Rep. – 2018. – Vol. 19, N 11. – P. 88.

221. Zhanel, G.G. Oral Fosfomycin for the Treatment of Acute and Chronic Bacterial Prostatitis Caused by Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. / G.G. Zhanel, M.A. Zhanel, J.A. Karlowsky // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1404813.